

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde der Tierärztlichen Fakultät

der Ludwig-Maximilians-Universität München

**Gibt es einen Zusammenhang zwischen
Hyperadrenokortizismus und adulter Demodikose?**

von Lisa Karin Pinsenschaum

aus Neustadt a. d. Aisch

München 2019

Aus dem Zentrum für Klinische Tiermedizin der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Lehrstuhl für Innere Medizin der Kleintiere

Arbeit angefertigt unter der Leitung von Univ.-Prof. Dr. Ralf Müller

Gedruckt mit der Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Reinhard K. Straubinger, Ph.D.

Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Ralf Müller

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Nicolai T. Siegel

Tag der Promotion: 25.02.2019

Meiner Familie

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	1
II.	LITERATUR	2
1.	Der Hyperadrenokortizismus beim Hund	2
1.1.	Pathogenese	2
1.2.	Klinik.....	6
1.3.	Diagnose	10
1.4.	Therapie.....	21
1.4.1.	Therapie des hypophysär-bedingten Hyperadrenokortizismus	22
1.5.	Prognose	30
2.	Die Canine Demodikose	31
2.1.	Pathogenese	31
2.2.	Klinik.....	34
2.3.	Diagnose	35
2.4.	Therapie.....	36
2.5.	Prognose	44
III.	MATERIAL UND METHODEN.....	46
1.	Material	46
1.1.	Datengewinnung.....	46
1.2.	Statistische Analysen.....	48
IV.	ERGEBNISSE	49
1.	Auswertung der australischen Daten	49
2.	Auswertung der Daten aus dem Zentrum für klinische Tiermedizin der LMU München.....	53
2.1.	Prävalenz	54
2.2.	Alter.....	54
2.3.	Geschlecht	55
2.4.	Rasse.....	55
2.5.	Zugrundeliegende Ursachen.....	57
3.	Vergleich der Daten.....	59

V.	DISKUSSION	61
VI.	ZUSAMMENFASSUNG.....	65
VII.	SUMMARY	67
VIII.	LITERATURVERZEICHNIS	69
IX.	DANKSAGUNG	73

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACTH	Adrenokortikotropes Hormon
AOD	Adult-onset demodicosis
CRH	Cortikotropin-Releasing- Hormon

I. EINLEITUNG

Die adulte canine Demodikose ist eine Erkrankung welche zu massiven Veränderungen der Haut bis hin zu einer Septikämie und Tod des Tieres führen kann. Durch eine übermäßige Proliferation der *Demodexmilben* welche sich in Haarbälgen vermehren, entsteht das klinische Bild. Die völlige Pathogenese der Demodikose ist noch nicht geklärt, jedoch wird als Ursache der juvenilen Form eine Fehlfunktion der T-Helfer-Zellen vermutet (Scott et al. 2001). Hingegen ist die adulte Form der Demodikose mit immunsuppressiven Zuständen assoziiert. Hyperadrenokortizismus, Hypothyreose, Neoplasien und die Verwendung von Immunsuppressiva werden des Weiteren als begünstigende Faktoren für Demodikose im Erwachsenenalter angesehen.

Hinsichtlich der Therapie einer generalisierten Demodikose stehen in der tierärztlichen Praxis verschiedene Medikamente wie Organophosphate, Amitraz, Ivermectin, Milbmycinoxim und Moxide sowie Isoxazoline zur Verfügung. Jedoch sind zur Therapie einer Demodikose nicht all diese Medikationen in Deutschland zugelassen (Mueller 2004, Fourie et al. 2015, Beugnet et al. 2016, Six et al. 2016).

Unser Ziel war es, eine große Anzahl von Hunden mit adulter Demodikose in zwei Kleintierkliniken in Deutschland und Australien retrospektiv hinsichtlich ihrer Grunderkrankungen zu evaluieren und diese mit ihren jeweiligen Kontrollpopulationen zu vergleichen.

Dabei wurde die Inzidenz adulter Demodikose mit Hypothyreose, Hyperadrenokortizismus und neoplastischen Erkrankungen in zwei großen Kleintierkliniken in Australien und Deutschland verglichen, in Deutschland zudem noch mit Leishmaniose.

II. LITERATUR

1. Der Hyperadrenokortizismus beim Hund

1.1. Pathogenese

Caniner Hyperadrenokortizismus wird aufgrund der steigenden Lebenserwartung bei Hunden immer häufiger. Diese Krankheit wird häufig auch als Cushing bezeichnet, Cushing's Syndrom und Morbus Cushing sind jedoch zwei spezifische Diagnosen. Das Cushing's Syndrom beschreibt ein Krankheitsbild mit den Symptomen, die durch den Überschuss an Kortisol im Körper entstehen, unabhängig davon, wodurch dieser Überschuss zu Stande kommt. Von Morbus Cushing hingegen ist die Rede, wenn ein hormonproduzierender Hypophysentumor besteht.

Der Hyperadrenokortizismus ist eine der am häufigsten auftretenden Endokrinopathien bei älteren Hunden (McDonnell 2016). Man schätzt die Inzidenz auf ein bis zwei Fälle von jährlich 1000 Hunden (Parry 2012). Prinzipiell besteht die Nebenniere aus dem Mark und der Rinde, beide sind sowohl embryologisch als auch funktionell getrennte endokrine Drüsen. Die Rinde synthetisiert drei Hormongruppen.

- Das Mineralkortikoid Aldosteron dient zur Regulation der Elektrolyte und der Wasserhomöostase, gebildet in der Zona glomerulosa.
- Glukokortikoide werden in der Zona fasciculata synthetisiert und als Antwort auf ein einziges stimulierendes Hormon, das Adrenokortikotrope Hormon (ACTH) aus der Vorderanhangsdrüse, sezerniert.
- Der Hypothalamus kontrolliert die Sekretion von ACTH über das Cortikotropin-Releasing-Hormon (CRH).
- Cortisol übt einen negativen Feedbackeffekt auf den Hypothalamus und die Vorderanhangsdrüse aus, wodurch es zu einer verminderten Bildung von CRH und insgesamt so zu einer Verringerung von ACTH kommt.
- CRH und ACTH werden über diese Feedbackmechanismen normalerweise phasenweise und pulsatil sezerniert, wodurch fluktuierende Cortisol Konzentrationen über den Tag zu Stande kommen.
- Sexualhormone Androgen und Östrogen werden meist in kleinen Mengen sezerniert und stammen aus der Zona reticularis. Somit stammen alle hier erwähnten gebildeten Stoffe aus der Nebennierenrinde.

Als Ursache für einen Hyperadrenokortizismus gibt es drei verschiedene Möglichkeiten, es kann hierbei ein Hypophysentumor, also ein zentraler Hyperadrenokortizismus („pituitary-dependant hyperadrenocorticism“- PDH) vorliegen, des Weiteren kann die Ursache peripher und durch einen Nebennierentumor bedingt sein („adrenal-dependant“- ADH) (McDonnell 2016). Alle beide sind dem spontanen Hyperadrenokortizismus zuzuordnen, als dritte Ursache kann ein auch ein iatrogener Hyperadrenokortizismus ursächlich sein (Parry 2012).

Bei all diesen Formen kommt es zu einem Versagen innerhalb der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse und einem Übermaß an im Blut vorhandenen Kortisol (Parry 2012).

An oberster Stelle dieser Achse steht der Hypothalamus, der als Integrationszentrum der meisten endokrinen Systeme des Körpers dient. Das Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) wird im paraventriculären Nucleus des Hypothalamus gebildet und bindet an die Rezeptoren des Hypophysenvorderlappens, was zu einer Bildung von adrenokortikotropem Hormon (ACTH) führt. ACTH wird anschließend in den Blutkreislauf freigesetzt und stimuliert in den Nebennieren die Cortisol-Produktion in der Zona fasciculata und der Zona reticularis der Nebennierenrinde. Der negative Feedback ist von essentieller Bedeutung für die Kontrolle der CRH- und der ACTH-Freisetzung (Parry 2012).

Bei etwa 80 – 85 % der Hunde mit spontanen Hyperadrenokortizismus liegt ein hypophysär bedingter Hyperadrenokortizismus vor (Sara 2015). Langsam wachsende Hypophysentumore sind bei diesen Tieren zu finden (McDonnell 2016). Meist handelt es sich dabei um mikroskopisch kleine gutartige Hypophysentumore, um Mikroadenome, gelegentlich kommen auch Makroadenome vor, nur sehr selten sind Adenokarzinome ursächlich (Peterson 2007). Liegt die Ursache in einem Hypophysentumor, sind es so meist Adenome der kortikotropen Zellen, gewöhnlich der Pars distalis, bei einigen Hunden auch der Pars intermedia, die dafür verantwortlich sind (Peterson 2007, Parry 2012).

Eine histologische Diagnose der Hypophysentumore ist häufig nicht möglich, da eine Gehirnbioptie in der Veterinärmedizin nicht routinemäßig durchgeführt wird. Somit ist eine Diagnose meist erst bei der Sektion möglich. Diese Adenome produzieren exzessive Mengen an ACTH (Sara 2015). Darauf reagieren die Zellen der Zona fasciculata der Nebenniere mit einer vermehrten Bildung von Cortisol, infolgedessen kommt es so zu einer bilateralen adrenokortikalen Hyperplasie und Hypertrophie (Parry 2012, McDonnell 2016).

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung haben 40 – 45 % der von hypophysärem

Hyperadrenokortizismus betroffenen Hunde einen Tumor, welcher einen Durchmesser unter 3 mm aufweist. Diese Größe ist mittels eines CTs oder MRTs nicht unbedingt darstellbar (Mayer-Stankeová et al. 2004). Die häufig in der Humanmedizin vorgenommene Unterteilung ist bei Hunden nicht sinnvoll, da hier die Adenome die Hypophyse zwischen 6 bis 10 mm vergrößern und so nicht als Mikroadenome bezeichnet werden können (Sara 2015). Bei den Makrotumoren kann es zu einer Komprimierung der Hypophyse, einer dorsalen Ausdehnung in den Hypothalamus, einem Eindringen in den Sinus cavernosus, die Dura mater, das Gehirn und in seltenen Fällen auch in den sphenoidalen Knochen, kommen. Diese werden dann auch als invasive Adenome bezeichnet, um sie von den seltenen Hypophysentumoren mit einer extracranialen Metastasierung zu unterscheiden (Sara 2015). Üblicherweise wachsen sie nur langsam und verursachen meist keine neurologischen Veränderungen (Peterson 2007).

Eine Kompression umliegender Strukturen oder ein invasives Wachstum in umliegendes Gewebe geht hingegen von Makrotumoren aus. Bei Patienten, bei denen dies der Fall ist, kommt es häufig zu neurologischen Symptomen unterschiedlichen Ausmaßes. Die Patienten zeigen dann ebenso Nervosität, Depression, Desorientierung oder Stupor. Weitere neurologische Defizite wie rotatorischer Nystagmus, Kreisbewegung, abnormaler Gang (symmetrische Tetraparese, Ataxie) oder das Drängen des Kopfes gegen die Wand können ebenfalls auftreten. Wächst der Tumor weiter, kann es im weiteren Stadium dazu kommen, dass das Tier auch Verhaltensstörungen (Aggressivität), Defizite in der Thermoregulation oder neurologische Ausfälle zeigt oder sogar ins Koma fällt (Mayer-Stankeová et al. 2004).

Die Größe der hypophysären Herde, welche verstärkt ACTH synthetisieren, variiert von kleinen Nestern hyperplastischer corticotropher Zellen (oder Melanotrophe) bis hin zu Mikro- oder Makroadenomen (Sara 2015). Die meisten Hypophysentumoren sind hormonell aktiv (Mayer-Stankeová et al. 2004). Die Symptome des Hyperadrenokortizismus werden durch die erhöhten Mengen an Cortisol verursacht.

ADH

Ein Nebennierentumor, Adenom oder Karzinom, ist der häufigste Grund für ADH, dieser bildet verstärkt Glukokortikoide und ist somit bei etwa 10-20% der natürlich auftretenden Hyperadrenokortizismus-Fälle ursächlich (McDonnell 2016). Es kann hier auch eine bilaterale adrenokortikale, noduläre Hyperplasie ursächlich sein. Die meisten Hunde sind jedoch von einem unilateralen Nebennierentumor betroffen (Peterson 2007).

Ungefähr die Hälfte der Patienten hat einen malignen und die andere Hälfte einen benignen Tumor. Ob es sich jedoch um ein Adenom oder Karzinom handelt, lässt sich histologisch nur schwer differenzieren. Diese Differenzierung erfolgt eher durch den Nachweis eines Gefäßeinbruches, von intrakapsulärem Wachstum oder am verlässlichsten, einer Metastasierung (Sara 2015). Die Nebennierenrinden-Adenome sind zumeist kleine, gut-begrenzte Tumoren, welche weder metastasieren noch lokal invasiv sind. Im Gegensatz dazu, sind die Karzinome gewöhnlich groß, lokal invasiv, hämorrhagisch und nekrotisch.

In mehr als 50 % der Fälle von Adenokarzinomen tritt zudem eine Kalzifizierung des Tumors auf. Meist ist die rechte Nebenniere von einem Karzinom betroffen, Invasion in die phrenicoabdominale Vene und die kaudale Vena cava ist häufig, Metastasen in der Leber, der Lunge und den Nieren sind nicht selten (Peterson 2007). Diese Form des Hyperadrenokortizismus ist ACTH-unabhängig, aufgrund der exzessiven autonomen Cortisol-Sekretion der abnormen Nebennieren kommt es zu einem negativen Feedback in der Hypothalamus-Hypophysen-Achse und damit der Hemmung einer endogenen ACTH- und CRH-Sekretion, woraufhin das unbeteiligte, kontralaterale und normale adrenokortikale Gewebe atrophiert (Parry 2012, Sara 2015).

Iatrogener Cushing

Durch übermäßige oder über längere Zeit andauernde exogene Zufuhr von Medikamenten, welche Glukokortikoide enthalten, wird der iatrogene Hyperadrenokortizismus verursacht. Durch die Cortisolgabe kommt es zu einer Atrophie der Nebennieren und damit verbunden zu einer sekundären Nebennierenrinden-Insuffizienz, da die Hypophyse durch das negative Feedback vermindert endogenes ACTH sezerniert (Sara 2015). Die typischen Symptome, welche denen des natürlichen Hyperadrenokortizismus gleichen, kommen somit durch die exogene Gabe von Glukokortikoiden, nicht durch eine übermäßige Produktion des Körpers zu Stande (Peterson 2007, McDonnell 2016).

Extrem selten kommen bei Hunden mit hypophysärem Hyperadrenokortizismus konkurrierende, bilaterale, Cortisol-sezernierende Nebennierentumore vor.

Ektopisches ACTH-Syndrom

Das ektopische ACTH-Syndrom, kann ebenfalls für einen Hyperadrenokortizismus ursächlich

sein. Hierbei liegt ein nicht-hypophysärer Tumor vor, welcher ACTH synthetisiert und sezerniert. Dies führt zu einer bilateralen Nebennierenrinden-Hyperplasie und zu einem Hyperkortisolizismus. Diese ektopischen ACTH-bildenden Tumore, beispielsweise Pankreas-Inselzelltumoren, welche zur Bildung und Sezernierung von ACTH fähig sind, werden vor allem beim Menschen beschrieben. Es wurde bei zwei Hunden mit Hyperadrenokortizismus ein abdominaler neuroendokriner Tumor festgestellt (Peterson 2007).

Diese Form des Hyperadrenokortizismus ist jedoch bei Hunden sehr selten (Sara 2015).

Der Hyperadrenokortizismus zeigt keine Rasseprädisposition, nichtsdestoweniger scheint es so, dass bei bestimmten Rassen wie Terrier, Pudel, Springer, Dackel, Boxer und Beagle ein höheres Risiko besteht.

Bei älteren Hunden, können manche Symptome als „normale“ Alterserscheinungen fehlinterpretiert werden (McDonnell 2016).

1.2. Klinik

Physikalische und biochemische Veränderungen bei einem Patient mit spontanem Hyperadrenokortizismus resultieren aus dem Einwirken der erhöhten Glukokortikoid-Konzentrationen und deren katabolen Wirkungen (Sara 2015).

Cortisol beeinflusst im Körper viele Systeme, dadurch können die Symptome von Patienten mit Hyperadrenokortizismus variieren (McDonnell 2016). Der Verlauf kann sich langsam, über mehrere Monate oder Jahre hinziehen, bei anderen Hunden hat man hingegen einen plötzlichen Beginn und ein schnelles Voranschreiten der klinischen Symptomatik.

Erste Anzeichen können durch den Tierbesitzer als normale Alterserscheinungen fehlinterpretiert werden. Durch die andauernden, übermäßigen Cortisol-Konzentrationen kommt es zu mannigfaltigen biochemischen und physikalischen Veränderungen und dem charakteristischen Erscheinungsbild dieser Krankheit (Peterson 2007, Parry 2012).

In einigen Fällen, kann es zudem zu einem intermittierenden Verlauf der klinischen Symptome mit Phasen von Remission als auch von Rezidiven kommen. Hunde größerer Rassen und Hunde mit akuterem Krankheitsverlauf können nur einige charakteristische Krankheitsmerkmale zeigen, während hingegen kleinere Rassen häufiger das typische Spektrum an Symptomen zeigen (Peterson 2007).

Hunde mit hypophysär bedingtem Hyperadrenokortizismus haben in der Regel ein Alter von

sieben bis neun Jahren. Nebennierenbedingter Hyperadrenokortizismus tritt zwischen vier bis 16 Jahren auf, mit etwa elf Jahren sind allerdings die meisten Hunde älter als die mit hypophysär bedingter Krankheit (McDonnell 2016).

Es gibt keine Rasseprädispositionen, aber kleinere Rassen weisen ein höheres Risiko auf, hypophysär-bedingten Hyperadrenokortizismus zu entwickeln, während Nebennierenrindentumore gehäuft bei größeren Rassen vorkommen, 50 % dieser Hunde wiegen mehr als 20 kg (Peterson 2007, Parry 2012).

Geschlechtsunterschiede gibt es bei der hypophysären Form des Cushing nicht, auffällig ist jedoch, dass weibliche Tiere mehr Tumoren der Nebenniere entwickeln als männliche (Peterson 2007).

Zu den häufigsten auftretenden klinischen Symptomen des caninen Hyperadrenokortizismus zählen Polydipsie, Polyurie, Polyphagie, Lethargie, Bauchauftreibung aufgrund der Fettumverteilung hin zum Abdomen, der Muskelschwäche und -atrophie und der Gewichtszunahme, Hecheln und wiederkehrende Harntraktinfektionen (Peterson 2007, Parry 2012).

Die Polyurie ergibt sich durch die beeinträchtigte Osmoregulation einer Vasopressin-Freisetzung und dem Einfluss der übermäßig vorhandenen Glukokortikoide auf die Vasopressinwirkung an der Niere (Sara 2015).

Zu den hauptsächlichen physischen Merkmalen zählen eine Stammfettsucht, Atrophie der Muskeln und der Haut, eine abdominale Vergrößerung, Hecheln, ebenso sind dermatologische Veränderungen wie bilateral symmetrische Alopezie, Seborrhoe, Pyodermien, dünne Haut, Phlebektasien und die Bildung von Komedonen auffällig. Durch Palpation des Abdomens kann eine Hepatomegalie aufgedeckt werden. Eine Hyperpigmentation und Calcinosis cutis werden seltener beobachtet (Peterson 2007, Parry 2012, Sara 2015, McDonnell 2016).

Übermäßige Mengen von Cortisol führen aufgrund der katabolen Wirkung zu einer Atrophie der Muskeln. Durch die Atrophie der abdominalen Muskeln hat man das Erscheinungsbild eines hängenden Abdomens.

Dermatologisch betrachtet, verursacht ein Hyperadrenokortizismus eine Atrophie der Haarfollikel und der Talgdrüsen, was zu einem dünneren Haarkleid führt, dieses wird oft

heller als normales Fell. Häufig sieht man auch eine bilateral symmetrische, nicht mit Juckreiz verbundene Alopezie, die meist an den Flanken, dem ventralen Abdomen, perineal und im Halsbereich auftritt.

Kalzium-Veränderungen in der Haut können durch Einlagerung von Kalzium in Form kleiner Knötchen geschehen, diese Hautkalzinose oder Calcinosis cutis ist oft als weißliche Plaques mit einem Erythemrand sichtbar. In einigen Fällen können Sekundärinfektionen entstehen.

Respiratorisch ist bei betroffenen Hunden Hecheln auffällig. Sporadisch kann durch einen glomerulären Proteinverlust, welcher zu einer geringeren Menge an Antithrombin III führt, eine pulmonale Thrombembolie verursacht werden.

Ekchymosen können beobachtet werden, unter der Haut oder auch nach einer venösen Blutentnahme, denn Cortisol ist essentiell für die Integrität der Auskleidung der Venen und führt so zu übermäßigen Blutungen nach beispielsweise venöser Punktion.

Weniger als 50% der unbehandelten Hunde mit Hyperadrenokortizismus weisen eine Hypertension auf.

Neurologisch auffällig werden einige Hunde, bei welchen ein größerer funktioneller Hypophysentumor für den Hyperadrenokortizismus ursächlich ist. Typische Symptome sind dabei Trägheit, Depression, Desorientierung, Verlust erlernten Verhaltens und Kopf pressen (McDonnell 2016).

Bei der klinischen Untersuchung sollte jedes Symptom einzeln betrachtet werden, da jedes Anzeichen auch aufgrund einer anderen auslösenden Krankheit resultieren kann. In der folgenden Tabelle werden einige typische Symptome des Cushing möglichen anderen ursächlichen Krankheiten gegenübergestellt.

Symptom bei Cushing	Mögliche andere ursächliche Krankheit
Bauchauftreibung	Flüssigkeitsansammlung als Folge von Tumoren oder einer Herzerkrankung
Vergrößerte Lymphknoten	Bakterielle Sekundärinfektionen; Streuung eines adrenalen Tumors
Hautinfektionen	Hypothyreose
Symmetrische Alopezie, dünneres Haarkleid	Hypothyreose, Hautallergien, Sarkoptes-Räude, Demodikose, Dermatophytose

Führt man eine Laboruntersuchung durch, ist in der Hämatologie ein Stressleukogramm auffällig, mit einer relativen und absoluten Lymphopenie ($<1,5 \times 10^9/l$), einer Eosinopenie ($<2 \times 10^9/l$), einer milden bis moderaten Neutrophilie und einer Monozytose. Die Thrombozytenzahl kann ebenso erhöht sein, meist liegt noch eine geringgradige Erythrozytose vor (Peterson 2007, Parry 2012, McDonnell 2016).

Führende Veterinärendokrinologen empfehlen, dass die Diagnose eines Hyperadrenokortizismus durch Tests der Cortisol-Sezernierung und der Integrität des Feedbacksystems bestätigt werden sollte. Der Low-Dose-Dexamethason-Suppressions-Test (LDDST) stellt hierfür den empfohlenen Test der Wahl dar, der ACTH-Stimulationstest wird eher zur Diagnose des iatrogenen Hyperadrenokortizismus sowie zum Monitoring einer Therapie mit Trilostan verwendet (Sara 2015).

Die Biochemie zeigt bei 90% der Fälle eine oft extrem erhöhte Konzentration der alkalischen Phosphatase (AP). Ebenso ist oft die Konzentration von Alanin-Aminotransferase (ALT) und Glukose erhöht. Harnstoff und Kreatinin befinden sich im Rahmen oder sind aufgrund des kontinuierlichen Urinverlustes erniedrigt, welcher auf eine Glukokortikoid-induzierte Diurese zurückzuführen ist. Die Glukokortikoide stimulieren des Weiteren eine Lipolyse, was zu gesteigerten Cholesterol- und Triglyzerid-Konzentrationen führt.

Der Urin weist häufig ein spezifisches Gewicht von < 1.015 und eine Hyposthenurie < 1.008 auf, da die betroffenen Tiere häufig den Urin nicht konzentrieren können. Zusätzlich liegt oft noch eine Proteinurie aufgrund einer Glomerulosklerose vor. Selten kann es auch bei Hunden

mit hypophysären Makroadenomen zu einer Kompression des hinteren Lappens der Hypophyse und zu einer suprasellären Ausweitung kommen. Dadurch entsteht eine Unterbrechung der Bildung und Freisetzung des antidiuretischen Hormons, was sich dann symptomatisch als Diabetes insipidus äußert.

Da bei etwa 50% der von Hyperadrenokortizismus-betroffenen Hunde aufgrund der Immunsuppression eine Harntraktinfektion auftritt, sollte der Urin kultiviert werden. Der dafür benötigte Harn sollte über eine Zystozentese gewonnen werden (Peterson 2007, Parry 2012, McDonnell 2016).

1.3. Diagnose

Screening Tests

Screening Tests für Hyperadrenokortizismus sind nicht spezifisch, es gibt keinen Test, der alleine eine definitive Diagnose ermöglicht. Infolge dessen ist zur Diagnose eine Kombination aus Anamnese, klinischen Anzeichen, Labortestergebnissen und Ergebnissen der diagnostischen Bildgebung essentiell. Zur Bestätigung der Diagnose eines Hyperadrenokortizismus ist ein Hypophysen-Nebennieren-Funktionstest nötig.

Die Sensitivität wird durch die Zahl der falsch positiven Ergebnisse beeinflusst, die Spezifität hingegen durch die falsch negativen Testergebnisse. Da kein Screening-Test sowohl bei der Sensitivität als auch der Spezifität eine Genauigkeit von 100 % hat, sollte bei einem betroffenen Hund mit negativem Testergebnis beim Screening, zusätzlich ein alternativer Screening-Test angewendet werden.

Man sollte beachten, dass falsch-positive Resultate bei Tieren mit nicht-nebennierenbedingtem Hyperadrenokortizismus häufig vorkommen, somit sollte die endgültige Diagnose des Hyperadrenokortizismus nie alleine nur basierend auf Screening-Tests gemacht werden (Peterson 2007).

Cortisol im Plasma

Eine einzige Cortisol-Konzentrations-Messung im Blutplasma ist diagnostisch nicht hilfreich. Da die ACTH-Freisetzung pulsatil ist, fluktuieren basale Plasmawerte über den Tag. Diese Werte können sich mit denen normaler Hunde, Hunden mit nicht-adrenaler Krankheit und derer mit Hyperadrenokortizismus überlappen. Zur Diagnose eines Hyperadrenokortizismus

können verschiedene Screening-Tests durchgeführt werden, gefolgt von einem ACTH-Stimulations- oder Dexamethason-Suppressionstest (Peterson 2007, Parry 2012).

Alle diese Tests haben Vor- und Nachteile und die Auswahl hängt von der Anamnese und der klinischen Symptomatik des Patienten sowie dem Besitzer ab.

Urin Kortisol-Kreatinin-Verhältnis

Harnkortikosteroide können durch ein Urin Kortisol-Kreatinin-Verhältnis („Urinary Cortisol:Creatinin ratio“, UCCR) gemessen werden, denn übermäßige Kortikosteroidkonzentrationen gehen in den Harn über, wodurch die Harnkortisolkonzentration die Produktion durch die Nebennieren und die Serumkortisolkonzentration widerspiegeln kann. Die Kreatinin-Ausscheidung selbst ist bei einer stabilen Nierenfunktion relativ konstant und unabhängig vom Harnvolumen, deswegen teilt man die Kortisol- (in $\mu\text{mol/l}$) durch die Kreatinin-Konzentration ($\mu\text{mol/l}$). Der Referenzbereich hierfür liegt generell unter 15 bis 20.

Die Messung des Kortisol-Kreatinin-Verhältnisses in einer einzigen Harnprobe stellt einen einfachen und nützlichen Screening-Test dar. Hauptvorteile sind die hohe Sensitivität und die einfache Durchführung sowohl für Tierarzt als auch Besitzer.

Eine andere Möglichkeit dieser Messung besteht darin, dass der Besitzer angewiesen wird, den Morgenurin des Tieres, möglichst immer zu derselben Zeit, an zwei bis drei aufeinanderfolgenden Tagen zu sammeln. Am vorhergehenden Abend sollte ebenfalls immer zur selben Zeit das letzte Mal mit dem Hund spazieren gegangen werden. Die Proben sollten gekühlt werden, bis der Besitzer sie in der Tierarztpraxis /-klinik vorbeibringen kann. Vorteil der Durchführung zu Hause ist, dass möglicher Stress vermieden wird, welcher geringe Erhöhungen auf das Verhältnis bewirken kann, ohne dass Hyperadrenokortizismus vorliegt.

Nach Vorliegen aller Ergebnisse sollte der Durchschnitt dieser zwei bzw. drei Proben berechnet werden. Bei Hunden mit Hyperadrenokortizismus findet man ein hohes Durchschnittsverhältnis mit einer Sensitivität von 0,85 bis 0,99. Man sollte beachten, dass auch Tiere welche unter einer nicht-adrenalen Krankheit leiden, ein hohes Kortisol-Kreatinin-Verhältnis haben können. Durch krankheitsbedingten Stress kommt es zu einer Erhöhung des UCCR, was zu einer niederen Spezifität führt. Somit kann man das UCCR nur nutzen, um einen Hyperadrenokortizismus auszuschließen, nicht aber, um ihn zu diagnostizieren.

Somit hat ein Hund mit einem Kortisol-Kreatinin-Verhältnis innerhalb des Referenzbereiches eine sehr geringe Wahrscheinlichkeit für einen Hyperadrenokortizismus. Weitere Untersuchungen werden bei Tieren mit erhöhtem UCCR benötigt, beispielsweise ein Low-Dose-Dexamethason-Suppressions-Test (LDDST) oder ein ACTH-Stimulationstest. Eine Differenzierung eines hypophysären von einem peripheren Hyperadrenokortizismus kann mit dem Letzteren jedoch nicht durchgeführt werden. Bei sehr hohen Kortisol-Kreatinin-Verhältnissen (> 100) ist jedoch ein hypophysärer Hyperadrenokortizismus wahrscheinlicher (Peterson 2007, Parry 2012).

LDDST

Der niedrig dosierte Dexamethason-Suppressionstest („Low-Dose-Dexamethason-Suppressions-Test“ (LDDST)) wird von vielen als Goldstandard für eine Diagnose von Hyperadrenokortizismus bezeichnet. Er misst und vergleicht die im Blut vorhandenen Cortisol-Spiegel vor und nach einer Dexamethason-Injektion. Bei normalen gesunden Hunden sollte durch das Dexamethason aufgrund des negativen Feedbacks eine Hemmung der Cortisol-Produktion durch die Nebennierenrinde erfolgen.

Bei Hunden mit Hyperadrenokortizismus ist die Hypophysen-Nebennieren-Achse gestört und es kommt nicht zu einer Suppression.

Dexamethason wird nicht nur wegen seiner potenten Glukokortikoid-Eigenschaften sondern auch deswegen verwendet, weil es im Gegensatz zu Prednisolon in den Standard-Cortisol-Assays nicht gemessen wird.

Die Serum- oder Plasma-Cortisolkonzentrationen werden vor sowie vier und acht Stunden nach der Verabreichung eines Dexamethasonpräparats bestimmt. Ein Nachteil ist somit die lange Testdauer von acht Stunden. Man kann entweder eine Dexamethasonlösung in Polyethylen Glycol ($0,015 \mu\text{g/kg}$, i.v. oder i.m.) oder ein Dexamethason-Natriumphosphat ($0,01 \mu\text{g/kg}$, i.v.) verabreichen.

Kommt es nach der Verabreichung von Dexamethason bei einem Hund mit klinischer Symptomatik zu keiner adäquaten Suppression des zirkulierenden Cortisols, spricht das für Hyperadrenokortizismus. Etwa 30-60% der Hunde mit hypophysär-bedingtem Hyperadrenokortizismus zeigen eine Supprimierung der Serum-Cortisol-Konzentration nach vier Stunden ($< 1 \mu\text{g/dl}$ oder $< 30 \text{ nmol/l}$), nach acht Stunden einen Anstieg. Dieses Muster ist diagnostisch für einen hypophysären Hyperadrenokortizismus und erfordert keine weiteren

Tests zur Diagnostizierung einer Ursache. Zeigt sich sowohl nach vier als auch nach acht Stunden keine Supprimierung im Serum oder Plasma, liegt wahrscheinlich ein Hyperadrenokortizismus vor, die genaue Ursache kann jedoch nicht genannt werden (Peterson 2007, Parry 2012).

Man hat bei diesem Test eine sehr hohe Sensitivität, 0,9 bis 0,95 bei hypophysär-bedingtem und 1,0 bei adrenergem Hyperadrenokortizismus. Nur bei etwa 5 bis 10 % der Hunde, welche einen hypophysären Hyperadrenokortizismus haben, kommt es zu einer normalen Supprimierung des Cortisols. Die Spezifität kann hingegen sehr gering sein, vor allem dann wenn in einer Population kranker Hunde gemessen wird.

Die Ergebnisse müssen immer im Kontext der Anamnese und Klinik interpretiert werden, in vielen Fällen wird zu Diagnosesicherung ein weiterer Test sinnvoll sein.

ACTH-Stimulationstest

Ein weiterer Screening-Test ist der ACTH-Stimulationstest, welcher die Leistungsreserve der Nebennierenrinde einschätzt. Dieser Test eignet sich ebenso zur Überwachung der Effektivität einer Hyperadrenokortizismus-Therapie. Zudem ist er einfach und schnell durchführbar.

Die im Blut zirkulierenden Cortisolwerte werden vor und nach einer ACTH-Injektion gemessen und verglichen. Blut wird entnommen, anschließend intravenös oder intramuskulär mindestens 5 µg/kg Cosyntropin (Cortrosyn, Amphastar Pharmaceuticals, Rancho Cuamonga, CA) verabreicht, dieses ist stabil und bleibt auch für mindestens vier Wochen bei einer Lagerung im Kühlschrank und bis zu sechs Monate bei Gefrier Aufbewahrung bioaktiv. Dann wird eine Stunde später erneut Blut genommen. Falls Cosyntropin nicht verfügbar ist, kann man auf eine intramuskuläre Injektion von 2,2 U/kg eines ACTH-Gels (Acthar Gel 80 U/ml, Questcor Pharmaceuticals, Union City, CA) welches jedoch sehr teuer ist, zurückgreifen. Hier erfolgt die Blutentnahme zwei Stunden nach ACTH-Verabreichung. Eine weitere Möglichkeit sind zusammengesetzte ACTH-Formulierungen, meist 40 U/ml, welche in einigen Veterinär Apotheken erwerblich sind. Bei diesen Formulierungen wurden die Bioverfügbarkeit und auch die Reproduzierbarkeit noch nicht ausreichend bewertet.

Durch die ACTH-Gabe kommt es zu einer maximalen Stimulation der Nebennierenrindenreserven. Bei normalen Hunden kommt es durch diese Verabreichung zu einem Anstieg an im Serum vorhandenen Cortisol, mit Werten üblicherweise über 10 µg/dl (> 300 nmol/l). Tiere mit Hyperadrenokortizismus neigen zu einer übersteigerten Antwort auf

ACTH, mit Serum-Werten von über 20 µg/dl (> 600 nmol/l). Mit diesem Test kann man bei mehr als der Hälfte der adrenerg-bedingten und bei mehr als 85 % der hypophysär-bedingten Fälle Hyperadrenokortizismus feststellen.

Eine reduzierte Antwort auf ACTH, zeigt sich durch post-injectionem Konzentrationen unterhalb des Normalwerts. Dies ist hinweisend für eine Atrophie der Nebennierenrinde welche sowohl bei iatrogenem Hyperadrenokortizismus als auch bei Hypoadrenokortizismus (Morbus Addison) vorliegt.

Verglichen mit den anderen Screening-Tests hat der ACTH-Stimulationstest die höchste Spezifität, bei hypophysärem Hyperadrenokortizismus etwa 0,85 bei adrenergem etwa 0,6 und zudem auch eine relativ hohe Sensitivität, welche abhängig von der zu evaluierenden Population variiert.

Ein großer Vorzug dieses Tests ist, dass man mit ihm zwischen spontanem und iatrogenem Hyperadrenokortizismus, welcher klinisch dem spontanen gleicht und durch injizierbare, orale, topische oder ophthalmologische Steroidpräparate verursacht werden kann, differenzieren kann. Diagnostisch für einen iatrogenen Hyperadrenokortizismus sind neben den klinischen Symptomen und dem Routinelabor ein niedrig bis normaler Serum-Cortisol-Grundspiegel, mit einer geringen oder ausbleibenden Antwort auf die ACTH-Stimulation. Eine definitive Diagnose bei einem kranken Hund sollte nicht völlig allein auf dem ACTH-Test basieren.

Als atypischer Hyperadrenokortizismus wird ein Hyperadrenokortizismus bezeichnet, bei welchem die Tiere die klinische Symptomatik sowie typische Hämatologie- und Biochemie-Ergebnisse zeigen, jedoch sowohl beim ACTH-Stimulations- als auch beim Low-Dose-Dexamethason-Suppressions-Test normal reagieren. Es wird vermutet, dass hierbei eine Störung im Steroidproduktionsweg vorliegt und dass einige Konzentrationen von Ausgangsstoffen wie die von 17-Hydroxyprogesteron vermehrt vorliegen.

17-Hydroxyprogesteron zeigt sowohl bei typischen als auch atypischen Hyperadrenokortizismus eine übersteigerte Antwort auf eine ACTH-Stimulation (Peterson 2007, Parry 2012).

UCCR+LDDST

Eine Kombination aus dem Urin Kortisol-Kreatinin-Verhältnis und dem Low-Dose-

Dexamethason-Suppressions-Test stellt eine weitere Möglichkeit dar. Hierfür sammelt der Besitzer den Morgenurin an zwei aufeinanderfolgenden Tagen. Diese Proben dienen zur Bestimmung der basalen Kortisol-Kreatinin-Verhältnisse. Sofort nach der Entnahme der zweiten Urinprobe verabreicht der Besitzer seinem Tier Dexamethason (0,01 mg/kg PO). Sowohl vier als auch sechs Stunden später sollte mit dem Hund spazieren gegangen werden, um sicherzustellen, dass sich die Blase entleert. Acht Stunden nach der Dexamethason-Verabreichung wird die dritte und letzte Harnprobe genommen.

Gesunde Hunde sollten eine Suppression von etwa 50% im Durchschnittsverhältnis zeigen und eine Abnahme des Verhältnisses < 10 . Erkrankte Hunde zeigen keine Suppression des Verhältnisses im Urin acht Stunden nach Dexamethason-Verabreichung (Peterson 2007).

Differenzierungstest

Ist ein Hyperadrenokortizismus mit Hilfe von Screening-Tests diagnostiziert, muss man zwischen zentralem und peripherem Hyperadrenokortizismus differenzieren. Diese Unterscheidung ist von essentieller Bedeutung hinsichtlich der bestmöglichen Behandlung. Testmethoden zur Differenzierung stellen der High-Dose-Dexamethason-Suppressions-Test (HDDST), die Messung von endogenem Plasma-ACTH und die diagnostische Bildgebung dar (Peterson 2007).

HDDST

Einer der geeigneten Tests ist der „High-Dose-Dexamethason-Suppression-Test“ (HDDST). Wie beim LDDST misst und vergleicht man die Spiegel an im Blut zirkulierenden Cortisol. Durch die geringen Dosen beim LDDST kommt es zu keiner Suppression der ACTH-Sekretion bei hypophysär-bedingten Hyperadrenokortizismus, gibt man jedoch höhere Dosen an Dexamethason wie beim HDDST, kommt es zu einer Unterdrückung und somit einer negativen Feedback-Hemmung. Da man bei einem Cortisol-sezernierenden Nebennierentumor bereits eine chronische ACTH-Suppression hat, spielt die verabreichte Menge von Dexamethason keine Rolle, damit kommt es bei solchen Tumoren nicht zu einer Kortisolunterdrückung.

Die Durchführung des HDDST ist ähnlich der des LDDST. Man entnimmt vor und acht Stunden nach der Verabreichung von Dexamethason (0,1 bis 1,0 mg/kg, i.v. oder i.m.; als

Dexamethason Natrium Phosphat oder Dexamethason Polyethylen Glycol) eine Blutprobe. Bezeichnend für einen hypophysären Hyperadrenokortizismus ist eine Suppression der Cortisol-Konzentration von unter 1,5 µg/dl (40 nmol/l).

Die Testergebnisse sollten unter Berücksichtigung der Referenzbereiche des Labors interpretiert werden. Da etwa 15 bis 50 % der Hunde mit hypophysärem Hyperadrenokortizismus keine Suppression der Cortisol-Konzentration zeigen, ist das Fehlen einer Cortisol-Suppression nicht immer diagnostisch für einen Nebennierentumor.

Beständigere Ergebnisse erhält man, indem man dem Hund höhere Dosen an Dexamethason (1,0 mg/kg) verabreicht. Eine Suppression wird bei großen Hypophysentumoren auch bei hohen Dexamethasondosen unwahrscheinlicher.

Wenn keine Cortisol-Suppression erfolgt, sind die Chancen für einen hypophysären versus einem peripheren Hyperadrenokortizismus ungefähr 50:50, in diesem Fall müssen weitere Tests zur Bestimmung herangezogen werden (Peterson 2007, Parry 2012).

Kombi UCCR + HDDST

Die Kombination dieser beiden Testverfahren ist zur Differenzierung möglich. Dafür muss der Tierbesitzer an zwei aufeinanderfolgenden Tagen möglichst zur selben Zeit den Morgenurin sammeln. Damit werden die basalen Kortisol-Kreatinin-Verhältnisse ermittelt. Anschließend erfolgen drei orale Dexamethasongaben an einem Tag, die erste erfolgt sofort nach der zweiten Probenentnahme, die zweite und dritte Gabe werden jeweils in einem Abstand von acht Stunden verabreicht. Acht Stunden nach der letzten Verabreichung wird die dritte Probe genommen.

Eine Suppression von mehr als 50 % hinsichtlich des durchschnittlichen Kortisol-Kreatinin-Verhältnisses nach einer Dexamethason-Verabreichung ist diagnostisch für hypophysären Hyperadrenokortizismus. Bei einer Unterdrückung von weniger als 50 % ist wie beim HDDST keine Differenzierung möglich, da etwa 30 % der Hunde mit hypophysär-bedingten Hyperadrenokortizismus im Urin HDDST keine Suppression zeigen, weshalb hier zusätzliche Tests erforderlich sind.

Diese Testkombination weist eine sehr gute Sensitivität jedoch eine geringe Spezifität auf (Peterson 2007).

Endogene Plasma ACTH-Konzentration

Da betroffene Hunde gewöhnlich Werte innerhalb des Referenzbereiches aufweisen, ist eine Messung endogener ACTH-Basalkonzentrationen für die Diagnose von Hyperadrenokortizismus nicht geeignet. Ist Hyperadrenokortizismus jedoch schon diagnostiziert, ist eine Messung der ACTH-Konzentration im Plasma ein sehr verlässliches Hilfsmittel, um einen peripheren von einem zentralen Hyperadrenokortizismus zu differenzieren.

Hunde mit hypophysär-bedingten Hyperadrenokortizismus weisen normale bis hohe endogene ACTH-Konzentrationen auf (z. B. > 40 pg/ml oder $> 8,8$ pmol/l), Tiere mit Tumoren der Nebenniere oder iatrogenen Hyperadrenokortizismus hingegen haben niedrige oder nicht feststellbare Werte (z. B. < 20 pg/ml oder $< 4,4$ pmol/l). Problematisch ist, dass etwa 20 % der betroffenen Hunde Zufallskonzentrationen des im Plasma vorhandenen ACTH haben, welche sich in einem Graubereich befinden. Diese sind beispielsweise zu gering für hypophysären jedoch zu hoch für adrenerg-bedingten Hyperadrenokortizismus. Bei nichtdiagnostischem Plasma-ACTH-Werten, sollte die ACTH-Messung wiederholt werden, entweder durch Entnahme einer neuen Basalprobe oder indem ein Stimulationstest mit Hilfe des Corticotropin-Releasing-Faktors oder Vasopressin durchgeführt wird (Peterson 2007, Sara 2015).

Ein Nachteil der Bestimmung des endogenen Plasma-ACTH liegt oftmals bei der Probengewinnung, -aufbereitung und -durchführung. Die Proben müssen in einem Heparin- oder EDTA-Röhrchen entnommen und sofort zentrifugiert werden. Anschließend wird das Plasma in Plastik- oder Polypropylen-Röhrchen gegeben und bis zur Durchführung des Assays unverzüglich eingefroren. Zum nächstgelegenen Labor sollten die Plasmaproben auf Trockeneis, möglichst durch einen direkten Kurier, gesendet werden. Ist das nicht möglich, kann man dem EDTA-Röhrchen Aprotinin hinzufügen, dieser Protease-Inhibitor wirkt als Konservierungsmittel für ACTH. Dadurch kann die Probe auch gekühlt versandt werden.

Für kleinere Praxen ist dieser Test häufig aufgrund der genannten Nachteile nicht durchführbar (Peterson 2007, Parry 2012).

Diagnostische Bildgebung

Zur Bestimmung der besten Behandlungsmethode und für eine objektive Auswertung der Prognose, ist die diagnostische Bildgebung von großer Bedeutung. Zur Differenzierung der

Ursache kann man Röntgen, abdominales Ultraschall, Computertomographie (CT) und Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) des Gehirns und der Nebennieren heranziehen (Sara 2015). Jede dieser diagnostischen Möglichkeiten hat seine Vor- und auch seine Nachteile.

Röntgen

Bei einer röntgenologischen Untersuchung können einige der typischen Veränderungen welche bei Hyperadrenokortizismus auftreten, festgestellt werden. So können beispielsweise Hepatomegalie, Calcinosis cutis, bronchiale Mineralisierung, Osteopenie und eine dystrophische Mineralisierung des Nierenbeckens und der abdominalen Aorta, diagnostiziert werden.

Der Verdacht eines Hyperadrenokortizismus kann sich durch diese radiologischen Befunde verstärken, eine Bestätigung oder Differenzierung kann dadurch nicht erfolgen.

Als hilfreich bei der Unterscheidung kann sich ein abdominales Röntgen erweisen, wenn eine Masse der Nebenniere gefunden wird. Ein möglicher Nebennierentumor liegt bei einer Mineralisierung in der Nebennierenregion sehr nahe. Diese Mineralisierung kann nicht sicher zwischen einem benignen und einem malignen Tumor differenzieren, aber meist sind Nebennierentumore mit starker Kalzifizierung Karzinome (Peterson 2007).

Abdominale Sonographie

Zur Differenzierung von hypophysär- oder adrenerg-bedingtem Hyperadrenokortizismus ist die Sonographie brauchbarer als das Röntgen. Sie ist weniger zeitaufwändig als etwa ein HDDST. Zudem kann in einer größeren Anzahl der Fälle zwischen den Ursachen differenziert werden als etwa bei einer Messung endogener ACTH-Konzentrationen oder dem HDDST. Aufgrund dieser Vorteile des Ultraschalls und seines weitverbreiteten Gebrauchs hat sich die Sonographie als Test der Wahl zur Bestimmung der Ursache etabliert.

Man kann sowohl kleine oder nichtkalzifizierte unilaterale Nebennierentumore als auch bilaterale adrenale Vergrößerungen bei hypophysär-bedingten Hyperadrenokortizismus, feststellen. Weiterhin kann man durch eine sonographische Untersuchung Metastasen in der Leber oder den Einbruch eines Nebennierenkarzinoms in die Vena cava nachweisen.

Bei Hunden mit einem unilateral Cortisol-sezernierenden Tumor erwartet man, dass die

kontralaterale Nebenniere atrophiert ist, da eine Supprimierung der ACTH-Sekretion vorliegt. Bei suboptimalen Ultraschallgeräten oder weniger erfahrenen Untersuchern kann die kleine kontralaterale Nebenniere zum Zeitpunkt der Untersuchung nicht sichtbar sein.

Als Screening-Test kann man Ultraschall nicht anwenden, aber zur Ursachenbestimmung nach Diagnosestellung mit Hilfe eines Hypophysen-Nebennieren-Funktionstests. Bei der Länge und dem Durchmesser der Nebenniere besteht eine große Überschneidung zwischen klinisch normalen Hunden, Hunden mit hypophysärem Hyperadrenokortizismus und Tieren mit nicht-adrenergen Krankheiten, damit kann die Sonographie nicht immer zwischen den einzelnen Gruppierungen unterscheiden.

Mit Hilfe des Ultraschalls kann zudem nicht zwischen einem funktionellen Cortisol-sezernierenden Nebennierenrindentumor, einem nichtfunktionellen Tumor, einem Phäochromozytom, einem metastatischen Herd der Nebenniere oder einem Granulom unterschieden werden (Peterson 2007).

Beurteilt werden die Symmetrie, die Form und die Echogenität der Nebennieren. Bei einem hypophysärem Hyperadrenokortizismus erwartet man eine bilaterale Vergrößerung der Nebennieren, bei adrenerg-bedingtem in der Regel eine unilaterale adrenale Masse mit einer Atrophie der kontralateralen Nebenniere. Die Bestimmung der Größe der Nebennieren ist umstritten. Ein Durchmesser von mehr als 7 mm ist kennzeichnend für eine Hyperplasie, bei einer Sensitivität von 77% und einer Spezifität von 80 % ist (Sara 2015). Bei Hunden mit weniger als 10 kg Körpergewicht deutet ein Nebennierendurchmesser von über 6 mm bei einer Sensitivität von 75 % und einer Spezifität von 94 % auf einen hypophysärem Hyperadrenokortizismus hin.

Interessanter als die Größe ist die Struktur, da man in hyperplastischen Nebennieren eine normale Form und sonographisch ein homogenes Erscheinungsbild hat.

Eine relativ neue Vorgehensweise bei der Beurteilung der Nebennieren stellt bislang die Kontrastmittelsonographie dar. Dabei wird das Kontrastmittel intravenös verabreicht und anschließend werden Zeit-Intensitäts-Kurven für die Nebennierenrinde, das Mark und für die ipsilaterale Nierenarterie beider Nebennieren, erzeugt. Mit Hilfe der Kontrastmittel-verstärkten Sonographie kann man zudem vaskuläre Veränderungen wahrnehmen, welche durch den Hyperadrenokortizismus hervorgerufen werden.

Bei gesunden Hunden hat man eine homogene kontrastmittelverstärkte Verteilung in den Nebennieren, eine stufenweise Auswaschphase und eine homogene Abnahme der

Verstärkung. Bei Tieren mit hypophysärem Hyperadrenokortizismus hingegen hat man eine schnelle, wüste und zeitgleiche Kontrastverstärkung sowohl in der Rinde als auch im Mark. Weitere Studien werden für die Festlegung von Referenzbereichen benötigt.

Diese Untersuchungsmethode kann vielversprechend bei der Diagnose eines bilateralen Nebennierenrindentumors als auch bei der Differenzierung zwischen einem Tumor oder einer Hyperplasie der Nebennierenrinde sein. Die Unterscheidung zwischen bilateralen Nebennierentumoren und hyperplastischen Nebennieren kann schwierig sein. Bilaterale adrenale Tumore sind selten und weisen ein heterogenes echogenes Erscheinungsbild auf, welches Nekrose und Hämorrhagie in den Nebennieren widerspiegelt, wodurch man eher auf einen Tumor als auf eine Hyperplasie schließen kann. Bei unilateralen adrenalen Cortisol-sezernierende Tumoren ist eine Asymmetrie der Nebennieren typisch (Sara 2015).

Zusätzlich zur Größe und Struktur einer Nebenniere, kann auch die Ausweitung in Blutgefäße und möglicher Metastasen in die Leber beurteilt werden (Sara 2015).

Computertomographie und Magnetresonanztomographie

Eine sehr präzise und verlässliche Methode zur Darstellung der Nebennieren oder der Hypophyse stellen das CT oder das MRT dar. Beide erfordern für ihre Durchführung eine Allgemeinanästhesie und einen erfahrenen Radiologen um die gewonnenen Ergebnisse zu interpretieren.

Mit beiden Techniken kann eine bilaterale Vergrößerung der Nebennieren von einem unilateralen Nebennierentumor differenziert werden. Bei den meisten Hunden kann bei einem Nebennierenrindenkarzinom die Lokalisation des primären Tumors der Nebenniere und auch seine Metastasen festgestellt werden.

CT oder auch MRT sind auch bei der Diagnose eines Hypophysentumors nützlich, genauso wie zur Bestätigung eines Makrotumors.

Ein CT-Scan erlaubt die Darstellung eines großen Tumors der Hypophyse (Peterson 2007). Bei gesunden Hunden ist eine Hypophyse zwischen 6 bis 10 mm lang, 5 bis 9 mm breit und 4 bis 6 mm hoch. Durch das Verhältnis zwischen der Höhe der Hypophyse und der Fläche des Gehirns (P/B), gemessen auf einem CT durch das Zentrum der Hypophyse, kann die hypophysäre Größe bewertet werden. Ein P/B-Verhältnis welches größer als 0,31 ist, zeigt eine hypophysäre Vergrößerung an. Auf kontrastmittelverstärkten CT-Bildern kann man

Makroadenome leicht feststellen, da sie die Größe und Form der Hypophyse verändern.

Stellt sich die Hypophyse normal dar, kann ein mögliches Vorhandensein eines Mikroadenoms nicht ausgeschlossen werden. Nur wenn sich die Bildeigenschaften des Adenoms vom umgebenden Gewebe unterscheiden, ist eine direkte Darstellung des hypophysären Adenoms möglich. Das Verstärkungsmuster der Neurohypophyse während eines CTs welches dynamisch kontrastverstärkt ist, bezeichnet man als „pituitary flush“. Zur Identifizierung sowohl eines Mikro- als auch eines Makroadenoms, kann das Verdrängen, die Deformation und das Verschwinden des „pituitary flush“ der Hypophyse in der Anfangsphase des dynamischen CTs genutzt werden (Sara 2015).

Mit Hilfe des MRT erhält man verglichen mit dem CT einen besseren Weichteilkontrast und eine präzisere Visualisierung kleinerer hypophysärer Tumore (Peterson 2007).

Um einen iatrogenen Hyperadrenokortizismus auszuschließen, sollten kürzlich erfolgte Kortikosteroid-Gaben ermittelt werden, dazu zählen zudem auch Präparate für die Augen, die Ohren und zur topischen Anwendung (Peterson 2007).

Alle Testmethoden versuchen, die übersteigerte Glukokortikoidproduktion zu bestätigen. Es gibt keinen einzelnen idealen Screening Test, denn alle können zu falsch positiven oder falsch negativen Resultaten führen. Dadurch ist es sinnvoll, für eine bestmögliche Diagnose mehrere Testmethoden zu nutzen (Peterson 2007, Parry 2012). Die Testergebnisse sollten durch den Tierarzt fachgerecht interpretiert werden. Der prognostische Wert eines positiven Testergebnisses ist direkt proportional zur Anzahl und Schwere klinischer Symptome und den biochemischen Veränderungen, welche sich bei dieser Erkrankung entwickeln können (Peterson 2007).

1.4. Therapie

Für die Behandlung von essentieller Bedeutung ist das Wissen über den zugrundeliegenden Ursprung des Hyperadrenokortizismus (Parry 2012). Das Ziel einer Behandlung von Hyperadrenokortizismus ist die Ursacheneliminierung, abhängig von der Ätiologie kann man dieses über Hypophysektomie, Adrenalectomie, Strahlentherapie oder durch medikamentelle Behandlung mit Trilostane oder o, p'-DDD (Mitotane) erreichen (Sara 2015).

1.4.1. Therapie des hypophysär-bedingten Hyperadrenokortizismus

Die Entfernung eines ACTH-produzierenden Adenoms stellt die ideale Behandlung eines caninen hypophysär-bedingten Hyperadrenokortizismus dar. Andernfalls kann es zu weiterem Tumorwachstum und damit verbunden zu eventuellen neurologischen Symptomen kommen. Indes fordert eine Hypophysektomie die gemeinsamen Bestrebungen eines Neurochirurgen, eines Endokrinologen, eines Radiologen und eines Intensivmediziners, sie wird nur in wenigen Zentren weltweit angeboten.

Zur Lokalisierung der Hypophyse im Zusammenhang mit den anatomischen Orientierungspunkten und der Einschätzung ihrer Größe, ist ein CT-Scan eine chirurgische Voraussetzung.

Eine mikrochirurgische transsphenoidale Hypophysektomie hat sich bei Durchführung durch einen erfahrenen Chirurgen als sicheres und effektives Verfahren erwiesen. Nach der Operation ist eine lebenslange Hormonersatztherapie, bestehend aus Cortison-Acetat und Thyroxin, notwendig. Temporär wird zudem Desmopressin, ein synthetisches Vasopressin-Analogon, verabreicht, da durch die Hypophysektomie auch die Pars nervosa entfernt wird, über welche das antidiuretische Hormon Vasopressin, gebildet vom Hypothalamus paraventricularis und dem Nucleus supraopticus, den großen Blutkreislauf erreicht. Ein vorübergehender zentraler Diabetes insipidus (CDI) für bis zu zwei Monate resultiert daraus. Desmopressin kann nach dieser Zeit schrittweise verringert werden. Bei etwa 10 % der Fälle bleibt jedoch ein CDI dauerhaft bestehen.

Postoperative Mortalität, Hypernatriämie aufgrund des akuten Vasopressinmangels, anhaltender zentraler Diabetes insipidus, Keratokonjunktivitis sicca (KCS) und verbleibender oder rezidivierender Hypercortizismus stellen die Hauptkomplikationen einer Hypophysektomie dar.

Aufgrund der Verbesserung in der Intensivpflege konnte die postoperative Mortalität gesenkt werden. Zur Vorbeugung lebensbedrohlicher Veränderungen der Osmolalität sind postoperativ frequente Messungen von Natrium und eine Justierung in der Infusionstherapie essentiell.

Hunde, welche sich aufgrund des Hyperadrenokortizismus in einem schlechten klinischen Zustand befinden sollten zuerst mit dem adrenokortikostatischen Medikament Trilostan behandelt werden, bis sich der Zustand ausreichend verbessert hat.

Aufgrund der Gefahr einer Keratokonjunktivitis sicca (KCS) sollten postoperativ

routinemäßig ein Schirmer Tränentest (STT) und eine sofortige ophthalmologische Behandlung erfolgen. Die Pathogenese dafür ist bislang unklar, man geht davon aus, dass es zu einer direkten (traumatischen) oder indirekten (ischämischen) Neuropraxie des Nervus petrosus major kommt, was letztlich zu einem sekretomotorischen Defizit der Tränendrüsen führt. Diese Theorie konnte bislang noch nicht bewiesen werden. Die meisten betroffenen Hunde erholen sich wieder, doch bei einigen bleibt eine geringe Tränenproduktion lebenslang bestehen.

Laut Sara (2015) konnte bei 150 Hunden mit hypophysären Hyperadrenokortizismus nach 10-jähriger Nachverfolgung nach einer Hypophysektomie gezeigt werden, dass die Operation bei einer Remission von bis zu sieben Jahren eine effektive Behandlungsmethode darstellt.

Die Überlebensdauer und die krankheitsfreien Zeitabschnitte nehmen mit zunehmender Hypophysengröße ab, die Inzidenz von zentralem Diabetes insipidus steigt. Die Rezidivrate von 25 % wird mit der nichtselektiven Zerstörung der Nebennierenrinde durch Mitotane verglichen.

Bei einer nicht oder nur geringgradig vergrößerten Hypophyse ist die transssphenoidale Hypophysektomie somit die Behandlung mit dem besten Resultat.

Die transssphenoidale Hypophysektomie ist in Fällen in denen größere Hypophysentumore und Tumorausdehnungen nach rostral oder kaudal über das Dorsum sellae vorliegen hingegen nur palliativ, somit könnte eine Strahlentherapie bevorzugt werden (Sara 2015).

Lange Zeit war bei einem PDH o, p'-DDD (Mitotane), das die Nebennierenrinde zerstört, die Behandlung der Wahl. Dabei will man die Zona fasciculata (ZF) und die Zona reticularis (ZR) unter Schonung der Zona glomerulosa (ZG) zerstören.

Bei 5 - 6 % der Hunde entwickelte sich unter dieser Behandlung ein iatrogener Hypoadrenokortizismus. Für die gezielte Destruktion der gesamten Nebennierenrinden und eine hormonelle Substitution zur Behandlung des induzierten Hypoadrenokortizismus wurden weniger Rezidive berichtet (Sara 2015).

Man sollte Mitotane nur einsetzen, wenn Trilostane keinen Erfolg zeigt oder aufgrund von Nebenwirkungen nicht eingesetzt werden kann. Zudem spielt eine Rolle, dass in der Veterinärmedizin Mitotane nicht zugelassen ist und man somit Lysodren® aus der Humanmedizin umwidmen müsste. Des Weiteren ist die Anwendung von Mitotane nicht ganz ohne toxische Nebenwirkungen beim Anwender. Gastrointestinale Nebeneffekte wie Anorexie, Nausea und Erbrechen und neurologische Störungen wie Ataxie und Lethargie

werden beschrieben. Zudem wird von hepatischen Nebenwirkungen wie erhöhten Serumkonzentrationen der Leberenzyme berichtet. Zudem sind die Konzentrationen von kortikosteroidbindenden Globulin und hormonbindenden Globulin erhöht. Ebenso zeigt sich eine Hypercholesterinämie und Hypourikämie im Blutbild (Luton, Cerdas et al. 1990, Berruti, Terzolo et al. 1998). In Europa verwendet man mittlerweile zur Behandlung von PDH o, p'-DDD nicht mehr, eher zur Behandlung inoperabler und oder metastasierter adrenerger Tumoren, um damit alle adrenalen Tumorzellen einschließlich der Metastasen zu zerstören (Sara 2015).

Trilostane ist eine sichere und wirksame Alternative zu o, p'-DDD für die Behandlung von PDH bei Hunden, ein kompetitiver Inhibitor der 3β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase (HSD3 β), welche in der Synthese von Cortisol, Aldosteron (ALD) und auch Androstendion unentbehrlich ist.

Eine Behandlung mit Trilostane verringert bei den meisten Hunden mit PDH sowohl die basale als auch die ACTH-stimulierte Cortisolkonzentration im Plasma beträchtlich. Dies führt zu geringerem negativen Feedback und dementsprechend zu gesteigerten ACTH-Konzentrationen im Plasma, verbunden mit einem klinisch relevanten Rückgang der im Plasma vorhandenen Aldosteron-Konzentration. Ein Anstieg der Aktivität des Plasma Renins (PRA) wirkt kompensatorisch für den Rückgang des ALD. Trilostane beeinflusst also nicht nur die Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse sondern auch die Renin-Aldosteron-Achse (Sara 2015).

Aus dem Gastrointestinal-Trakt erfolgt eine schnelle Absorption von Trilostane. Diese Absorption kann durch die Gabe mit Futter erheblich gesteigert werden. Die optimale Dosierung sowie nachteilige Auswirkungen aufgrund einer Überdosierung variieren von Patient zu Patient (Sara 2015).

Zu Therapiebeginn sollte mit einer niedrigen oralen Dosis von 2 mg/kg Körpergewicht täglich begonnen werden (Sara 2015). Zur Kontrolle der klinischen Symptome des Hyperadrenokortizismus wird diese Häufigkeit der Verabreichung meist als ausreichend angesehen, ungeachtet der Tatsache, dass der Effekt von Trilostane auf den basalen und den ACTH-stimulierten Cortisolspiegel meist deutlich weniger als 24 Stunden beträgt und auf die Therapie nicht oder schlecht ansprechende Patienten bei zweimal täglicher Gabe oft in Remission gehen (Sara 2015).

Zur Beurteilung der Wirksamkeit einer Therapie unter Trilostane gibt es verschiedene

Kriterien wie einerseits die Besserung der klinischen Symptome und andererseits die Ergebnisse eines ACTH-Stimulationstests.

Schon nach einer Woche unter einer entsprechenden Trilostane-Dosis sieht man oft eine klare Verringerung der Polydipsie, der Polyurie, der Polyphagie und deutliche Verbesserungen der Haut und des Fells. Eine Reduktion der Stammfettsucht und eine Steigerung der physischen Aktivität brauchen bei entsprechender Trilostane-Gabe etwa drei bis sechs Monate (Sara 2015).

Mit Hilfe des ACTH-Stimulationstest möchte man bei einem Hund unter Trilostane überprüfen, ob zum Zeitpunkt des maximalen Trilostaneeffekts eine ausreichende Nebennierenrindenreserve vorhanden ist. Der optimale Testzeitpunkt ist etwa 2 - 3 Stunden nach medikamenteller Verabreichung von Trilostane. Der ACTH-Stimulationstest wurde dafür nie validiert.

Durch eine Überdosierung an Trilostane entsteht ein Cortisol-Mangel und ab und an ein Fehlen an Mineralkortikoiden. Klinisch zeigen sich dabei meist Inappetenz, Schwäche, Diarrhoe, Gewichtsverlust und Schmerzen im Abdominalbereich. In diesem Fall muss die Verabreichung von Trilostane sofort beendet werden. Eine Erholung erfolgt schnell, anschließend sollte eine Dosisreduzierung um 50 % erfolgen.

Ein weiterer möglicher Nachteil dieser Therapieform ist die Möglichkeit einer Nekrose der Nebennierenrinde. Unklar ist bislang deren Ätiologie, man vermutet jedoch dass es mit den gesteigerten basalen ACTH-Spiegeln zusammenhängt. Diese Erhöhung kommt als normale physiologische Reaktion aufgrund der verringerten Cortisol-Konzentration im Plasma zu Stande. Dies wiederum führt zu einer Vergrößerung der Nebennieren, was bei vielen Hunden unter Trilostane beobachtet wurde (Sara 2015). Schon nach nur kurzer Zeit kann ein erhöhter ACTH-Spiegel beim Menschen eine fokale Nekrose und eine Hämorrhagie der Nebennieren hervorrufen (Sara 2015). Vermutlich ist dies auch bei Hunden der Fall.

Hunde bei denen eine Nebennierenrindennekrose vermutet wird, sind Notfälle und erfordern unverzüglich eine Substitution mit Kortikosteroiden und unterstützende Infusionen, Antiemetika und eine Analgesie.

Doch auch bei gesunden Hunden steigt die ACTH-Konzentration bei Gabe von Trilostane.

Um die Nebeneffekte zu verringern und die Effektivität zu steigern, sollte Trilostane in einer geringeren Dosis bei zweimal täglicher Gabe verabreicht werden (Sara 2015).

Es muss beachtet werden, dass Trilostane in den meisten Praxen und Kliniken zu Beginn mit einer einmal täglichen Dosis gestartet wird. Ursächlich dafür ist vor allem die Compliance des Besitzers.

Eine Steigerung der Gabe wird bei unbefriedigendem klinischem Ansprechen und bei einer zu hohen Reserve der Nebennierenrinde im ACTH-Stimulationstest durchgeführt.

Hat der zu behandelnde Hund auch Diabetes mellitus, sollte Trilostane zur gleichen Zeit wie das Insulin verabreicht werden.

Bei Hunden welche unter einem hypophysären Mikoradenom leiden, sollte 12 Monate nach Therapiebeginn ein Kontroll-CT-Scan angefertigt werden.

Die klinischen Symptome eines hypophysär-bedingten Hyperadrenokortizismus können mit Hilfe des adrenokortikostatischen Mittels Trilostane kontrolliert werden, der Hypophysentumor selbst wird dadurch jedoch nicht beeinflusst. Liegt ein größerer Tumor der Hypophyse vor, kann eine Hypophysektomie in Betracht gezogen werden, der Hund sollte hierbei in einem klinisch guten Zustand sein und noch eine lange Lebenserwartung besitzen. Bei inoperablen Tumoren kann eine Strahlentherapie in Erwägung gezogen werden.

Bei Hunden mit PDH welche mit Trilostane einmal täglich behandelt werden, liegt die mittlere Überlebenszeit bei 662 Tagen, verglichen mit einer selektiven Adrenokortikolyse durch o, p'-DDD welche bei 798 Tagen liegt (Sara 2015).

Strahlentherapie

Einer Studie von Mayer et al. zur Strahlentherapie bei Hunden mit einer hypophysären Masse erfolgte die Bestrahlung mit Photonen durch einen 6-MV-Linearbeschleuniger. Dabei wurde in 11 oder 12 Fraktionen von je 3,5 Gy eine Gesamtdosis von 38,5 bis 42,0 Gy verabreicht. Vor der Strahlentherapie wurde eine CT-Studie angefertigt um das Tumolvolumen und den Sicherheitssaum von 0,5 mm zu bestimmen. In insgesamt vier gleich gewichteten Strahlenfeldern wurde der Strahl auf die Hypophyse gerichtet (Mayer-Stankeová et al. 2004).

Mit dieser Therapie kann es zu verschiedensten Nebenwirkungen wie Haarverlust, einer Hypopigmentation im bestrahlten Areal, zu Taubheit, einer möglichen Neuropathie des Nervus trigeminus oder einer Otitis externa, kommen. Aus diesen Gründen ist eine computergestützte Therapieplanung empfehlenswert, da laut Mayer et al. (2004) so die Nebenwirkungen verringert werden können.

Eine komplette Remission neurologischer Symptome ließ sich bei vier der 13 Hunde erreichen. Durch die Bestrahlung gab es jedoch keine statistisch signifikante Abnahme der Tumormasse und auch die durch Hyperadrenokortizismus verursachten Symptome wurden nicht deutlich beeinflusst. Die Rückbildung des peritumoralen Ödems ist der am frühesten beobachtete Effekt der Strahlentherapie. Doch eine Regression kann bis zu einem Jahr nach der Bestrahlung beobachtet werden.

Durch eine Strahlentherapie ergibt sich also eine Verbesserung neurologischer Symptome sowie eine Abnahme der tumorösen Masse. Eine Bestrahlung kann eine Überfunktion der Hypophyse nicht völlig beseitigen, somit muss eine Kortisolproduktion mit Hilfe von Medikamenten unterdrückt werden. CT-Kontrollen dienen zur Überwachung einer Reduktion der Tumorgöße (Mayer-Stankeová et al. 2004).

Allerdings muss man wissen, dass die Effizienz der Strahlentherapie auch vom Grad neurologischer Symptome abzuhängen scheint, denn bei Hunden mit milden oder mäßigen neurologischen Erscheinungen war die Therapie effektiver als bei denen mit ausgeprägten Symptomen. Für die Intensität neurologischer Symptome stellte das Tumolvolumen keinen prognostischen Faktor da.

Einen wesentlichen Einfluss auf die Symptome des Hyperadrenokortizismus durch die Strahlentherapie gibt es nicht. Aus diesem Grund, wurden Hunde mit persistierenden klinischen Symptomen eines Hyperadrenokortizismus unter eine medikamentelle Therapie gestellt.

Somit ist eine Strahlentherapie vor allem für die Behandlung großer Hypophysentumore mit neurologischer Symptomatik indiziert (Mayer-Stankeová et al. 2004).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass durch eine medikamentelle Behandlung die durch den Hyperadrenokortizismus verursachten Symptome zwar verringert werden, die neurologischen Symptome welche durch die große, raumfordernde Masse bedingt sind, jedoch unbeeinflusst bleiben. Die Hypophysektomie, welche in der Veterinärmedizin je nach Präferenz transfrontal oder transsphenoidal durchgeführt wird, wird aufgrund der hohen Morbidität nicht so häufig durchgeführt.

1.4.2. Therapie des adrenerg-bedingten Hyperadrenokortizismus

Eine Adrenalektomie stellt die Therapie der Wahl bei Hunden mit unilateralen Cortisol-produzierenden Nebennierenrindentumoren dar, da sowohl der Tumor als auch die klinischen Symptome durch den Überfluss an Glukokortikoiden bei erfolgreicher Entfernung eliminiert werden. Eine temporäre Substitution an Glukokortikoiden ist erforderlich, da die Rinde der nicht-tumorösen kontralateralen Nebenniere aufgrund des Glukokortikoidüberschusses atrophiert. Bei einer chirurgischen Versorgung kann es so postoperativ zu einem Hypoadrenokortizismus kommen, weshalb schon zu Beginn der Anästhesie mit der Therapie begonnen und diese für 6 bis 8 Wochen nach der Operation fortgeführt werden sollte. Die Glukokortikoid-Menge sollte dabei stufenweise verringert werden, um die hypophysäre ACTH-Sekretion zu ermöglichen (Sara 2015).

Für die Aldosteron-Sekretion der Nebenniere ist ACTH nicht der primäre Stimulus, die Funktion der Zona glomerulosa ist nicht beeinträchtigt und eine Mineralkortikoid-Supplementation wird nicht benötigt (Peterson 2007).

Eine Adrenalektomie kann beim Hund über eine ventrale Mittellinien-Celiotomie mit einer paracostalen Erweiterung der Inzision bei Bedarf oder über eine paracostale Vorgehensweise erfolgen. Die Wahl bleibt umstritten.

Unabhängig davon, besteht bei einer Adrenalektomie eine perioperative Mortalitätsrate von über 20 % erklärbar durch das hohe Risiko postoperativer Komplikationen wie Nierenversagen, Pneumonie, Pankreatitis und pulmonale Thrombembolie, doch auch der chirurgische Eingriff an sich ist anspruchsvoll.

Der Zugang zu den Nebennieren ist bei Hunden mit Hyperadrenokortizismus häufig aufgrund der Stammfettsucht und der Hepatomegalie erschwert. Hinzu kommt, dass die adrenalen Tumoren bröckelig sind, häufig in nächster Nachbarschaft zur Vena cava liegen und dazu neigen, in Blutgefäße einzudringen.

Auf Grund der nötigen chirurgischen und medizinischen Fähigkeiten der behandelnden Tierärzte sowie der nötigen Einrichtungen zur postoperativen Intensivpflege ist diese Prozedur nicht überall durchführbar.

Zunehmenden Zuspruch hat in den letzten Jahren die laparoskopische Adrenalektomie erfahren. Vorteile gegenüber den „offenen“ Techniken sind unter anderem eine verringerte Manipulation anderer Abdominalorgane, bessere Sicht abdominaler Strukturen, weniger Komplikationen der Operationswunde und zudem ein verbesserter postoperativer Komfort.

Ein Durchmesser des adrenalen Tumors von bis zu 5 cm stellt kein Problem für eine laparoskopische Entfernung dar, wird jedoch ein Einbruch in die Blutgefäße vermutet sollte die offene Technik bevorzugt werden. Sara (2015) verweist darauf, dass durch die Schaffung eines kleinen Fensters in die Kapsel der Nebenniere zur Aspiration nekrotischen Inhalts, das Risiko einer Ruptur des adrenalen Tumors und ein Entweichen neoplastischer Zellen während des chirurgischen Eingriffes reduziert werden kann.

Ist ein chirurgischer Eingriff auf Grund eines inoperablen Nebennierenrindentumors und oder einer Metastasierung nicht durchführbar, wird Mitotane (o, p' – DDD) empfohlen. Bei einem Cortisol-sezernierenden adrenalen Tumor ist das Ziel von Mitotane eine komplette Zerstörung des tumorösen Nebennierenrindengewebes bei einer täglichen Dosierung von 50 – 75 mg/kg Körpergewicht für die ersten fünf Tage, dann jeden zweiten Tag für 20 weitere Tage. Am dritten Tag wird mit der Substitution von Cortison-Acetat, Fludrocortison-Acetat und Salz begonnen. Angepasst an die im Plasma vorhandenen Natrium- und Kalium-Konzentrationen erfolgt die Dosierung von Fludrocortison 0,0125 bis 0,025 mg / kg täglich und des Salzes 0,1 mg/kg täglich.

Durch Messung des UCCR wird der Umfang der Zerstörung nach den 25 Tagen der Mitotane-Therapie ermittelt. Die abendliche Dosis an Cortison und Fludrocortison werden zugunsten des Morgenurins für das UCCR ausgelassen. Ein sehr niedriges UCCR ist bei einer kompletten Destruktion des adrenalen Tumors vorherrschend. Mitotane wird dann einmal wöchentlich für mindestens sechs Monate oder sogar lebenslang verabreicht, um Rezidive zu vermeiden.

Nebenwirkungen wie Erbrechen, verringerter Appetit und gelegentliche Ataxie können auftreten dann sollte der Besitzer die Therapie beenden, eine Fortführung der Substitutionstherapie ist jedoch erforderlich.

Durch Ignoranz der Nebenwirkungen und bei Ablehnung einer Therapie zur Substitution kann der Hund eine hypoadrenokortikoide Krise, den sogenannten Addison entwickeln. Daher ist eine gute Besitzercompliance bedeutend für eine erfolgreiche Chemotherapie.

Bei Vorliegen einer Metastase eines funktionellen Nebennierentumors oder wenn weder eine Adrenaektomie noch eine Nebennierenrinden-Zerstörung durch Mitotane eine Möglichkeit darstellt, kann der Hund palliativ mit Hilfe von Trilostane therapiert werden, der Nebennierenrindentumor wird dadurch nicht beeinträchtigt (Sara 2015).

Eine Differenzierung von seitens des Herstellers bezüglich eines hypophysären oder

adrenalen Hyperadrenokortizismus hinsichtlich einer empfohlenen Dosis an Trilostane gibt es nicht. Sara (2015) empfiehlt eine Anfangsdosis an Trilostane bei Nebennierentumoren von 1 mg/kg Körpergewicht. Die Überwachung der Trilostane-Therapie besteht wie bei einem hypophysärem Hyperadrenokortizismus aus einer Beurteilung klinischer Symptome und dem ACTH-Stimulationstest.

Die mittlere Überlebenszeit bei Hunden mit einem Nebennierentumor, welche mit Mitotane behandelt wurden liegt bei 10 und 15,6 Monate, bei einer Behandlung mit Trilostane lag die Überlebenszeit bei 14 Monaten (Sara 2015).

1.5. Prognose

Sowohl bei Vorliegen eines hypophysär- als auch bei einem adrenerg-bedingten Hyperadrenokortizismus kann man sowohl chirurgisch als auch medikamentös eingreifen. Bei hypophysären Makrotumoren kann zudem eine Strahlentherapie angewendet werden.

Verschiedene Faktoren wie das Alter des Hundes, konkurrierende Krankheiten und der Allgemeinzustand sollten bei der Auswahl der gewählten Behandlungsmethode berücksichtigt werden.

Zum Beispiel kann bei Hunden mit PHD aufgrund eines Mikroadenoms eine Behandlung mit dem adrenokortikostatischen Medikament Trilostane erfolgen, eine Hypophysektomie ist hier nicht nötig, solange kein hypophysäres Makroadenom vorliegt. Bei dieser Entscheidungsfindung ist die diagnostische Bildgebung von großer Bedeutung.

Hinsichtlich unilateraler Nebennierentumore, welche meist maligne sind, ist eine Adrenalektomie die Behandlung der Wahl (Sara 2015).

2. Die Canine Demodikose

2.1. Pathogenese

1842 wurden *Demodex*-Milben erstmals durch den französischen Dermatologen Gustav Simon beschrieben. Er beschrieb mehr als 140 bekannte parasitäre Spezies oder Subspezies in Haarfollikeln oder Talgdrüsen bei elf Ordnungen von Säugetieren. Laut Ferrer et al. (2014) bezeichnen manche Autoren *Demodex*-Milben als Kommensalen, da sie auch bei allen gesunden Hunden vorkommen und vom Talg in ihrer ökologischen Nische profitieren (Ferrer et al. 2014).

Die *Demodex*-Milben sind normale Hautbewohner des Hundes, schon während der ersten 72 Stunden nach der Geburt überträgt das Muttertier sie auf ihre Welpen. Milben können nicht intrauterin übertragen werden, was durch totgeborene oder durch Kaiserschnitt entbundene Welpen, welche keine *Demodex*-Milben auf der Haut haben, gezeigt werden konnte (Greve and Gaafar 1966).

Demodikose entsteht durch exzessive Proliferation von *Demodex*-Milben verschiedener Spezies wie *Demodex canis*, welche zigarrenförmig sind, *Demodex injai*, einer langschwänzigen Milbe, die mehr in den Talgdrüsen und tief in den Haarfollikeln lebt und *Demodex cornei*, welche kurz und breit ist und vor allem in oberflächlichen Hautschichten lebt (Parmar et al. 2013, Mueller 2011, Ferrer et al. 2014). *Demodex cornei* ist dieselbe Spezies wie *Demodex canis*, während *D. canis* und *D. injai* separate Spezies sind, sie vermehren sich in den Haarfollikeln und den Talgdrüsen (Gupta et al. 2013, Ferrer et al. 2014). Die vier Stadien der Milben bestehen aus Ei, Larve, Nymphe und Adulte (Jeromin 2006).

Demodex canis ist die häufigste follikelbewohnende Milbe beim Hund (Wright et al. 2013). Sie befindet sich in geringer Anzahl auf allen Hunden (Ferrer et al. 2014), doch nur bei einigen Tieren entwickelt sich eine klinische Demodikose (Gupta et al. 2013). Bei Temperaturen von 16 bis 41 °C besitzen *Demodex canis* eine thermotaktische Zone, unter 15 °C jedoch stellen sie ihre Bewegung ein.

Demodex canis sterben schon nach 45 bis 60 Minuten auf der Hautoberfläche, einer Temperatur von 20 °C und einer Luftfeuchte von 40 % ab (Wright et al. 2013). Unter künstlichen Bedingungen (hohe Temperatur und Luftfeuchte) können sie jedoch ohne Wirt bis zu 37 Tage überleben.

Die canine Demodikose entsteht durch eine übermäßige Proliferation von *Demodex canis* in den Haarfollikeln und Talgdrüsen (Wright et al. 2013).

Eine Klassifizierung der Krankheit in lokalisierte Demodikose (CLD) und eine generalisierte Demodikose (CGD) entsprechend dem Ausmaß der Demodikose wird vorgenommen. Des Weiteren unterscheidet man eine juvenile von einer adulten Demodikose. Die juvenile Form beginnt meist zwischen dem dritten und achtzehnten Lebensmonat (Meyer and Mueller 2008). Die juvenile Form hat genetischen Ursprung oder einen Endoparasitenbefall als Ursache (Mueller 2011). Bei reinrassigen Tieren und auch in einigen Zuchtlinien kann man Demodikose gehäuft vorfinden. Eine Prädisposition wird beispielsweise bei Beagle, Bobtail, Boston Terrier, Boxer Chihuahua, Chow Chow, Dänischer Dogge, Dalmatiner, Dobermann Pinscher, Englische Bulldogge, Jack Russel Terrier, Pointer, Pyrenäenhund und dem Shar Pei vermutet (Meyer and Mueller 2008).

Man sollte jedoch nicht nur die Rasseprädisposition, sondern auch die ortsabhängigen Unterschiede berücksichtigen. In Zuchtvereinen lässt sich ab und an eine genetische Prädisposition erkennen, denn in einem Wurf sind meist mehrere Welpen von Demodikose betroffen. Hier ist die Demodikose eine Folge eines Gen-Defektes, welcher zu einer Fehlsteuerung des Immunsystems führt (Ferrer et al. 2014). Durch die Analyse eines Collie- und eines Beagle – Kennels konnte gezeigt werden das es sich hierbei um einen autosomal rezessiven Erbgang bei der juvenilen Form der Demodikose handelt. Betroffene Hunde und ihre Elterntiere sollten aus der Zucht ausgeschlossen werden, um das Aufkommen von Demodikose in diesen Populationen zu vermindern oder sogar zu eliminieren. Die Immunantwort und auch der Mechanismus einer Kontrolle von *Demodex* – Populationen konnte bislang noch nicht eindeutig geklärt werden. Ein großes Hindernis für immunologische Untersuchungen ist, dass *Demodex* Milben nicht in vitro kultiviert werden können. Laut klinischen Erfahrungen und wissenschaftlichen Publikationen wird ein Großteil der behandelten Hunde nach einer Langzeit-Behandlung nicht rückfällig was eher für einen Reifungsdefekt des Immunsystems als für einen permanenten Defekt spricht (Ferrer et al. 2014). Die Evaluation weiterer prädisponierender Faktoren die in der Literatur genannt werden, wie kurzes Haar, unausgewogene Ernährung, Stress, Läufigkeit, Endoparasiten und schwächende Erkrankungen, ist schwierig und momentan noch nicht geklärt (Meyer and Mueller 2008).

Bei der juvenilen generalisierten Demodikose haben die Hunde eine erniedrigte T-Zell Funktion, was anhand von In-Vitro-Lymphozyten-Blastogenese (ILVB) oder auch durch

Hauttests mit Phytohämagglutinin, Concanavalin A oder Dinitrochlorbenzen gezeigt werden konnte (Meyer and Mueller 2008). Ebenso besitzen diese Tiere eine Lymphopenie und eine Hypozellularität von T-Zell-Arealen in den Lymphknoten und der Milz. Verglichen mit Kontrollhunden, kann man eine geringere Zahl an IL-2-Rezeptoren und geringere IL-2-Produktion feststellen. IL-2 ist ein autokriner Wachstumsfaktor für die T-Zellsynthese (Jeromin 2006). Es handelt sich eher um einen funktionellen als um einen quantitativen Mangel, da die betroffenen Hunde selten unter einer Lymphopenie leiden und auch keine Hypozellularität der T-Zell-Areale von Lymphknoten und Milz zeigen (Meyer and Mueller 2008).

Es wird zudem beschrieben, dass es durch die bakterielle sekundäre Pyodermie zur Bildung einer humoralen Substanz kommt, welche eine generalisierte T-Zell-Suppression verursacht. Dies wiederum führt zu einer weiteren Vermehrung der Milbenanzahl (Scott et al. 2001, Jeromin 2006).

Die adulte Form der Demodikose tritt bei ausgewachsenen Hunden, meist ab einem Alter von über vier Jahren auf. Mit ungefähr 30 % aller betroffenen Hunde mit Demodikose ist die adulte Form seltener als die juvenile, oft ist hier durch eine primäre Erkrankung eine Immunsuppression vorhanden, welche eine Proliferation der Milben erlaubt. In etwa 50 % der Fälle von adulter Demodikose ist keine zugrundeliegende Ursache bekannt und somit die Ätiologie unklar (Wright et al. 2013). Als Beispiele für eine Primärerkrankung werden Hyperadrenokortizismus, Hypothyreose, Leishmaniose, maligne Neoplasien aber auch iatrogene Faktoren wie beispielsweise eine Langzeittherapie mit Glukokortikoiden in entzündungshemmender Dosis oder der Einsatz von Chemotherapeutika genannt (Garfield and Reedy 1992, Duclos et al. 1994, Scott et al. 2001, Mueller 2004). Wenn keine Ursache gefunden wird, dann sollten die betroffenen Hunde sorgfältig überwacht werden, denn manchmal findet man erst Wochen bis Monate später nach Diagnosestellung von Demodikose den zugrundeliegenden Auslöser. Ohne Diagnose und Therapie einer Ursache sind die Erfolgsaussichten zur Demodikosebehandlung reduziert (Meyer and Mueller 2008).

Die Demodikose ist multifaktoriell bedingt, wobei die Genetik, der Immunstatus, die bestehende Hautflora und Hormone alle eine Rolle spielen (Wright et al. 2013).

Viele Aspekte dieser Krankheit sind noch unbekannt, was die Prävention und die Behandlung betroffener Tiere erschwert.

2.2. Klinik

Das klinische Bild bei der Demodikose ist sehr vielseitig. Am Anfang treten typischerweise haarlose Stellen, Hautrötungen, Komedonen und Schuppenbildung auf. Später entwickeln sich follikuläre Papeln, Pusteln und Krusten, im chronischen Endstadium kann es zu exsudativen Hautveränderungen, Geschwüren sowie einer Fistelbildung kommen (Mueller 2011).

Meist werden erst am Kopf und an den Vordergliedmaßen die Läsionen bemerkt, die häufig lokal begrenzt bleiben und ohne spezifische Therapie nach einigen Wochen bis Monaten verschwinden.

Diese lokalisierte Form der Demodikose hat eine gute Prognose, denn es sind nur einige aber gut umschriebene Hautareale betroffen und die Krankheit geht meist wie erwähnt, auch ohne Behandlung in Remission (Mueller 2011). Die lokalisierte Form kann jedoch in seltenen Fällen in eine generalisierte Form übergehen, die in schwerwiegenden Fällen sogar zu Fieber und einer Sepsis führen kann (Meyer and Mueller 2008). Es gibt allerdings keine eindeutige Abgrenzung einer lokalisierten gegenüber einer generalisierten Demodikose. In den verschiedenen Publikationen variiert deren Definition, wie viele und auch wie große Hautstellen betroffen sein müssen, um von generalisierter Demodikose zu sprechen (Mueller 2011). Laut Wright et al. (2013) sind etwa 90 % aller Fälle von caniner Demodikose von lokaler Ausprägung, sie sind charakterisiert durch das Auftreten von weniger als fünf umschriebenen alopezischen Arealen. Nur in geschätzten 10 % der Fälle geht diese lokalisierte in eine generalisierte Form über (Wright et al. 2013). Meist ist sie auf das Gesicht beschränkt und nur gelegentlich sind die Extremitäten betroffen. Es sind dabei fünf oder weniger Läsionen sichtbar. Klinisch sind hier fokale Areale mit Alopezie und Erythem - auf dem Gesicht, dem Kopf oder den Beinen erkennbar. Betroffene Hunde sollten auf Endoparasiten untersucht werden, des Weiteren sollte keine Glukokortikoid-Gabe erfolgen, die das Immunsystem schwächen (Jeromin 2006).

Generalisierte Demodikose ist häufig mit einer Sekundärpyodermie, Pruritus und Pododermatitis verbunden. Man geht davon aus, dass es in etwa 50 % der Fälle bei Hunden unter eineinhalb Jahren zu einem spontanen Verschwinden der klinischen Anzeichen kommen kann (Wright et al. 2013).

Generell geht man von generalisierter Demodikose beim Hund aus, wenn Pfoten, größere Hautareale oder mehrere Stellen der Haut betroffen sind. Je nach Autor wird bei mehr als vier bis zu mehr als einem Dutzend Stellen von generalisierter Demodikose gesprochen (Meyer

and Mueller 2008).

Auch bei der generalisierten Demodikose kann man klinisch Komedonen, Papeln oder Pusteln, Schuppen, Krusten und eine tiefe Follikulitis/Furunkulose beobachten. Eine Lymphadenopathie kann bei tiefer bakterieller Pyodermie auftreten. Otitis externa und Pododermatitis können die einzigen auffälligen Zeichen sein, gelegentlich sind die Läsionen schmerzhaft. Beispielsweise wird manchmal nur eine Infektion des Krallenfalzes mit Hefen diagnostiziert, während die durch *Demodex*-Milben verursachte primäre Pododermatitis übersehen wird (Jeromin 2006).

2.3. Diagnose

Zur Diagnose einer Demodikose, werden mehrere tiefe Hautgeschabsel mit Hilfe einer mit Paraffinöl benetzten Skalpellklinge, einem scharfen Löffel oder einem ähnlichen Instrument von der Peripherie der Läsionen entnommen. Es wird in Richtung des Haarwuchses geschabt, bis eine kapilläre Blutung auftritt, die eine ausreichende Tiefe des Geschabselns anzeigt (Gupta et al. 2013). Man sollte die Haut dabei zusammendrücken (Jeromin 2006), da durch den Druck die Milben an die Oberfläche gedrückt werden und so die Anzahl nachweisbarer parasitischen Milben steigt (Mueller 2011). Der gewonnene Detritus wird auf einen Objektträger aufgebracht und lichtmikroskopisch unter geringer Vergrößerung nach Milben von *Demodex spp.* gesucht (Pereira et al. 2012). Die Konturen und Bewegungen der Milben werden durch das Herunterfahren des Kondensors am Mikroskop deutlich besser sichtbar gemacht (Mueller 2011).

Normalerweise befinden sich zahlreiche Milben innerhalb der Follikel, doch in einigen Fällen können sie auch in geringerer Anzahl präsent sein. Möglicherweise ist eine Milbe bei mehreren Geschabseln als normal anzusehen, zwei Milben auf einem Geschabsel sind allerdings nach Expertenmeinung diagnostisch für eine Demodikose (Mueller et al. 2012).

Zur Diagnose kann man alternativ ein Trichogramm durchführen. Dafür werden mittels einer Klemme aus betroffenen Hautarealen viele Haare ausgezupft. Anschließend werden sie in einen Tropfen Öl auf einen Objektträger gelegt und nach Milben durchgemustert. Vor allem bei verletzungsgefährdeten Lokalisationen, wie dem Periokularbereich oder auch schwer zugänglichen Stellen, erweist sich ein Trichogramm als hilfreich (Mueller 2011). Es kann jedoch in einigen Fällen trotz positiver Hautgeschabsel negativ sein, denn Trichogramme sind nicht so zuverlässig wie Geschabsel (Pereira et al. 2012).

Eine Hautbiopsie kann ebenfalls zur Diagnose verwendet werden, besonders wenn die Milben tief in den Talgdrüsen sitzen, bei Pododermatitis oder bei Rassen mit einer sehr dicken Haut und tiefen Haarfollikeln wie dem Shar Pei (Jeromin 2006). Histologisch ist die Demodikose durch eine murale und luminale pyogranulomatöse Follikulitis mit intrafollikulären Milben gekennzeichnet. Der Follikel selbst ist häufig von Lymphozyten, Plasmazellen, Makrophagen und Eosinophilen umgeben, des Weiteren kann eine Pigmentinkontinenz beobachtet werden. Follikuläre Läsionen können in eine Furunkulose mit granulomatöser bzw. pyogranulomatöser Entzündung, welche rupturierte Haarfollikel umgeben, übergehen.

Mittels klinischer Untersuchung, Zytologie und bei Bedarf einer Bakterienkultur sollte eine sekundäre bakterielle Infektion diagnostiziert werden (Mueller et al. 2009).

Des Weiteren ist ein komplettes Blutbild, ein Serum-Profil, eine Urinanalyse, eine Kotuntersuchung und ein Herzwurm-Test, bei adulter Demodikose ein ACTH-Stimulationstest, ein Schilddrüsenprofil und ein Thorax- und Abdominalröntgen, angeraten (Jeromin 2006).

Mittels einer klinischen Werteskala und durch eine Schätzung der Milbenzahl in den mikroskopischen Präparaten sollte eine Verbesserung oder Verschlechterung monatlich festgestellt werden (Mueller et al. 2009).

2.4. Therapie

Hinsichtlich einer Behandlung der Demodikose muss man unterscheiden, ob eine lokalisierte oder eine generalisierte Form vorliegt. Bei der lokalisierten Form bedarf es keiner Behandlung, da diese Erkrankung meist nach sechs bis acht Wochen selbstlimitierend ist. Eine Heilung kann jedoch durch die lokale Anwendung eines antibakteriellen und die Follikel spülenden Shampoos wie zum Beispiel Benzoylperoxid beschleunigt werden. Einen genetischen Ursprung hat die generalisierte Demodikose beim jungen Hund. Einige Autoren meinen, dass durch eine frühe Behandlung der lokalisierten Demodikoseform die fortschreitende Entwicklung in die generalisierte Form verschleiert werden kann (Meyer and Mueller 2008).

Prinzipiell sollte man bei der lokalisierten Form nur lokal mit Antiseptika behandelt und der Patient nach kurzer Zeit erneut nachkontrolliert werden, um zu überprüfen ob weitere Läsionen dazu gekommen sind (Jeromin 2006).

Liegt eine generalisierte Form der Demodikose vor, ist eine Therapie wesentlich anspruchsvoller und langwieriger. In Deutschland sind Amitraz, Sarolaner und Moxidectin zur Behandlung einer caninen generalisierten Demodikose zugelassen.

Eine Umwidmung kann nach erfolgloser Therapie erfolgen, hierbei können beispielsweise Ivermectin oder Milbemycinoxim umgewidmet werden. Bei allen eingesetzten Medikamenten ist eine ausreichend lange Therapiedauer und auch –kontrolle von essentieller Bedeutung. Eine monatliche Nachuntersuchung der Hunde mit tiefen Hautgeschabseln und –zytologien sollte erfolgen. Die gewählte Therapie und auch die Nachkontrollen sollten bis zwei Monate nach dem ersten negativen Hautgeschabsel fortgesetzt werden, um die Rezidiv-Gefahr zu minimieren.

Hat man ein adultes Tier mit Demodikose, muss zudem die primäre Ursache behandelt werden, dadurch können die Erfolgchancen einer Therapie gesteigert werden.

Lange wurde geglaubt, dass die Gefahr eines Rezidivs bei intakten Hündinnen höher liegt und diese während der Läufigkeit Rezidive entwickeln. Um dies zu vermeiden bzw. zu verhindern wurde in der Vergangenheit eine Ovariohysterektomie empfohlen (Meyer and Mueller 2008, Wright et al. 2013). Das konnte in einer neueren Studie nicht bestätigt werden (Bergvall K, et al. 2016).

Bei der generalisierten Form der Demodikose haben die Hunde zu meist noch eine sekundäre bakterielle Follikulitis, welche in der Vergangenheit mit einem passenden Antibiotikum über einen Zeitraum von drei bis acht Wochen behandelt wurde (Meyer and Mueller 2008). Eine neuere Studie zeigt aber klar, dass eine systemische Antibiose bei Hunden mit generalisierter Demodikose die Therapiedauer zur negativen Zytologie sowie zur klinischen Remission und negativen Hautgeschabseln nicht verkürzt und in der Regel nicht nötig ist (Kuznetsova et al. 2012).

Eine meist vorhandene bakterielle Sekundärinfektion sollte mittels eines antibakteriell wirkenden Shampoos, welches Chlorhexidin – oder Benzoylperoxid enthält ein- bis zweimal wöchentlich durchgeführt werden (Mueller 2011, Kuznetsova et al. 2012). Zusätzlich zur antibakteriellen Wirkung der Shampoos werden Krusten, Eiter und Entzündungsmediatoren von der Hautoberfläche entfernt. Wenn in Ausnahmefällen ein orales Antibiotikum benötigt wird, sollte aufgrund der Resistenzproblematik vor der Wahl eines geeigneten Antibiotikums eine Kultur mit einem Antibiotogramm durchgeführt werden (Mueller 2011).

Das Benzoylperoxid-Shampoo soll bei Pyodermien topisch helfen. Dies reicht häufig bei

lokalisierter juveniler Demodikose und kann zwei bis dreimal wöchentlich durchgeführt werden. Es ist desinfizierend, adstringierend und keratolytisch (Kumar et al. 2013).

Aufgrund der Resistenzproblematik sollte vor der Wahl eines geeigneten Antibiotikums eine Kultur mit einem Antibiogramm durchgeführt werden, vor allem bei schwer erkrankten oder vorbehandelten Hunden und auch Patienten mit zytologischem Ergebnis von stäbchenförmigen Bakterien (Mueller 2011).

Generell lässt sich sagen, dass sowohl bei juveniler als auch bei adulter Demodikose Steroide kontraindiziert sind, lokal als auch systemisch (Jeromin 2006).

Eine Behandlung der adulten Demodikose ist erforderlich, da hier im Gegensatz zur juvenilen Form eine Spontanremission eher unwahrscheinlich ist. Bei ausgewachsenen Hunden sollte jedoch die zugrundeliegende Krankheit soweit möglich identifiziert und behandelt werden, um optimale Ergebnisse zu erzielen (Wright et al. 2013).

Als Therapieoptionen stehen Amitraz, makrozyklische Laktone, welche in Avermectine (z. B. Ivermectin, Doramectin) und Milbemycine (z. B. Milbemycinoxim, Moxidectin) unterteilt werden und seit einiger Zeit auch die Isoxazoline (z. B. Fluralaner, Afoxolaner, Sarolaner) zur Verfügung. Nur nach erfolgloser Therapie mit den zugelassenen Medikamenten (Amitraz und topisches Moxidectin/Imidacloprid) kann eine Umwidmung entsprechend der Umwidmungskaskade nach § 56a Abs. 2 Arzneimittelgesetz (AMG) erfolgen, hierbei können beispielsweise Ivermectin oder Doramectin umgewidmet werden (Meyer and Mueller 2008, Fourie et al. 2015, Beugnet et al. 2016, Six et al. 2016).

Amitraz

Amitraz stammt aus der Familie der Formamidine, ist ein Akarizid und hemmt die Monoamino-Oxidase. Zudem ist Amitraz ein alpha-adrenerger Agonist und Inhibitor der Prostaglandinsynthese. Amitraz ist in löslicher Form (Ectodex[®], Intervet, Unterschleißheim, Deutschland) erhältlich und ist in Deutschland zur Behandlung der Demodikose zugelassen.

Nach Verdünnung (50 ml Ectodex bzw. 50 mg Amitraz in 5 Liter Wasser) sollte es einmal wöchentlich auf die Haut des Hundes aufgetragen werden (Meyer and Mueller 2008). Langhaarige Hunde sollten geschoren werden, um die Wirksamkeit topischer Behandlungen zu verbessern (Jeromin 2006).

Eine vorsichtige Applikation sollte um die Augen und den Mund erfolgen. Mögliche

Nebeneffekte sind Lethargie, Schläfrigkeit, Polyphagie, Polydipsie, Depression, Anorexie, Erbrechen, Durchfall, Hypothermie, Ataxie, Hyperglykämie, Pruritus und Bradykardie (Wright et al. 2013).

Zahlreiche ältere Studien zeigen, dass die Erfolgsquote bei der Demodikose-Behandlung mit Amitrazspülungen zufriedenstellend ist. Allgemein sind bei Amitraz höhere Konzentrationen mit besseren Erfolgsraten, jedoch auch mit mehr Nebenwirkungen verbunden (Mueller, Meyer et al. 2009).

Meist wird die in den jeweiligen Ländern zugelassene Konzentration von 0,025-0,05 % empfohlen, nur in behandlungsresistenten und schweren Fällen sollte eine höhere Konzentration gewählt werden. Dabei sollte zudem Atipamezol (0,1 mg/ kg KM per os, Yohimbin Houde, Hoechst Houde, Frankreich) über drei Tage täglich verabreicht werden, um die systemisch auftretenden Nebeneffekte dieser Therapie zu minimieren. Die toxischen Effekte beruhen auf der α_2 -agonistischen Aktivität von Amitraz, diese können durch α_2 -Antagonisten wie Atipamezol oder Yohimbin spezifisch gehemmt werden. Amitraz ist wie erwähnt in Deutschland in einer Konzentration von 0,05 % für eine wöchentliche Behandlung bei caniner Demodikose zugelassen. Spülungen sollten in Räumen mit Frischluftzufuhr erfolgen und die durchführende Person sollte Handschuhe und Schutzkleidung tragen. Nach der Behandlung können beim Besitzer ebenfalls Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen auftreten. Damit das Amitraz nicht abgewaschen wird, ist darauf zu achten, dass die Hunde zwischen den einzelnen Behandlungssitzungen nicht nass werden und das Amitraz abgewaschen wird, somit sollte man ein Schwimmen und Baden des Tieres vermeiden, auch weil Amitraz aufgrund seiner hohen Toxizität für Fische nicht in Gewässer gelangen darf (Mueller 2011). In einigen Fällen kann es nötig sein, dass speziell die Pfoten täglich behandelt werden müssen.

Makrozyklische Laktone

Zu den makrozyklischen Laktonen gehören unter anderem Milbemycine wie Milbemycinoxim und Moxidectin, des Weiteren Avermectine wie Ivermectin oder Doramectin, welche durch eine Fermentation verschiedener Aktinomyzeten erzeugt werden und als Breitspektrumaniparasitika eingesetzt werden.

Eine Mutation des ABCB1- (MDR-1-) Gens wurde als Ursache für Ivermectintoxizität bei Collies, die akute Toxizitätserscheinungen nach einer Anwendung makrozyklischer Laktone zeigten, identifiziert. Dieses Gen ist für die Codierung eines Transportproteins, des P-Glykoproteins verantwortlich, welches zur Elimination der Stoffe aus Zellen nötig ist. Auch bei Hunden anderer Rassen kann diese Mutation auftreten. Ein kommerzieller Gentest ist in Deutschland verfügbar, bei Tieren mit diesem Gendefekt sind makrozyklische Laktone kontraindiziert.

Nebenwirkungen bei einer Anwendung makrozyklischer Laktone werden auch bei unverändertem MDR-1-Gen nicht ausgeschlossen (Gupta et al. 2013).

Ivermectin

Ivermectin (Ivomec[®], Merial) ist eine γ -Aminobuttersäure (GABA) welche eine Paralyse und einen möglichen Tod der Parasiten verursacht (Gupta et al. 2013).

Anfangs wurde Ivermectin in Form einer wöchentlich verabreichten Injektion gegeben, doch die Resultate waren nur unbefriedigend (Scott 1979). Klinische Wirkung erreichte man durch eine tägliche orale Gabe einer Dosis von 300 $\mu\text{g/kg}$ KM. Sowohl bei Hunden mit juveniler als auch bei Hunden mit adulter Demodikose, hatte man die gleichen Erfolgsquoten.

Manche Rassen, wie der Collie besitzen eine MDR-1 – Genmutation, was zu einer erhöhten Fähigkeit für Ivermectin darstellt, die Blut-Hirn-Schranke zu passieren und so potentiell neurotoxisch zu wirken.

Die Besitzer müssen informiert werden, dass Ivermectin für diesen Zweck nicht zugelassen ist. Man sollte es nur wählen, wenn alle anderen zugelassenen Therapien fehlschlagen oder als ungeeignet angesehen werden.

Nebeneffekte durch diese Art von Behandlung sind relativ selten, jedoch kann Ivermectin wie erwähnt die Blut-Hirn-Schranke passieren und sollte somit nicht bei Tieren mit Genmutation angewendet werden (Tranquilli et al. 1991).

Aufgrund der möglichen neurologischen Nebenwirkungen, wie Ataxie, Tremor, Mydriase, Blindheit und in manchen Fällen sogar Koma und Atemstillstand, die bei manchen Hunden auftreten können, sollte man anfangs zu Therapiebeginn die verabreichte Dosis von 50 $\mu\text{g/kg}$ KM graduell über 3-4 Tage erhöhen, bis die Enddosis erreicht ist (Mueller and Bettenay 1999). Damit möchte man sensitive Hunde erkennen und die möglichen schweren Folgen wie

Ataxie oder Koma vermeiden.

Werden Nebeneffekte beobachtet, sollte die Therapie sofort beendet werden, schon nach 24-48 Stunden sollten die unerwünschten Nebenwirkungen abgeklungen sein. Bei einer Therapie durch Ivermectin wird die Wahrscheinlichkeit für diese Nebeneffekte durch Medikamente, welche in der Leber metabolisiert werden, wie beispielsweise Cyclosporin oder Ketoconazol, erhöht. Tiere die unter einem MDR-1-Gendefekt leiden, können bei einer Dosis über 100 µg/kg KM in akutes Koma fallen und sterben. Hunde ohne Mutation können später im Therapieverlauf Nebenwirkungen aufweisen, diese sind in der Regel weniger akut. Werden die Vorsichtsmaßnahmen bei täglich oral verabreichten Ivermectin beachtet, kann es laut veröffentlichter Studien zur Demodikose-Behandlung verwendet werden (Mueller 2011).

Man muss jedoch beachten, dass injizierbare Formulierungen von Ivermectin und Moxidectin bei Großtieren bewährt sind, als orale Behandlung bei caniner Demodikose auch erprobt, für diesen Zweck jedoch bei Kleintieren in wirksamen Dosen, nicht zugelassen (Mueller et al. 2009).

Moxidectin

Moxidectin 1 % / Imidacloprid (Advocate[®], Bayer Animal Health) ist ein weiteres in allen Ländern der Europäischen Union zugelassenes Spot-on Präparat zur Behandlung der Demodikose (Mueller et al. 2009, Paterson et al. 2014).

Forschungen haben ergeben, dass eine Applikation alle ein bis zwei Wochen bessere Ergebnisse liefert als eine monatliche, was auch bei Rassen mit MDR-1-Genmutation möglich ist (Mueller et al. 2009, Paterson et al. 2009, Paterson et al. 2014).

Durch eine Multizentrums-Studie wurde gezeigt, dass bei Hunden mit gering-bis mittelgradigen Symptomen und einer häufigen Behandlung zufriedenstellende Erfolge zu verbuchen waren. Hingegen zeigten Tiere mit schwerer Symptomatik keine zufriedenstellenden Ergebnisse. Das Spot-on-Präparat ist für eine wöchentliche Therapie zugelassen (Mueller 2011).

Eine orale Gabe von Moxidectin (Cydectin[®], Pfizer) bei einer Dosierung von 200-400 µg/kg KM täglich wurde ebenso in mehreren Studien bewertet (Bensignor and Carlotti 1998, Sushma C. 2001, Mueller 2004). Die erhaltene Erfolgsquote ist vergleichbar mit der von Ivermectin, ebenso die möglich auftretenden Nebenwirkungen, welche jedoch gehäuft bei

Moxidectin zu beobachten sind. Deshalb sollte man, wie auch bei Ivermectin, bei einer oralen Gabe von Moxidectin über mehrere Tage die Dosis erhöhen, um sensitive Hunde zu erkennen und mögliche irreversible Folgen zu vermeiden.

Insgesamt gesehen, kann man aus den veröffentlichten Daten empfehlen, Moxidectin in Form einer wöchentlichen Spot-on-Therapie bei Hunden mit geringen Symptomen anzuwenden (Mueller 2011).

Milbemycinoxim

Milbemycinoxim (Interceptor[®], Novartis) ist ein in Frankreich und Schweden zugelassenes Produkt für die Behandlung von Demodikose (Holm 2003). Die empfohlene tägliche Dosis ist 0,5-2 mg/kg KM oral. Die Erfolgsquote bei adulten Patienten ist mit etwas über einem Drittel mit längerfristiger Remission deutlich geringer als bei jungen Hunden, bei diesen sprechen etwa zwei Drittel gut auf eine Therapie an (Mueller 2011). Bei großen Hunden ist die Therapie mit Milbemycinoxim kostenaufwändig (Meyer and Mueller 2008).

Doramectin

Ein weiteres makrozyklisches Lakton welches zu den Avermectinen zählt, ist Doramectin.

In zwei Studien führte eine wöchentliche Doramectin-Gabe, in einer Dosierung von 600 µg/kg KM, sowohl nach einer oralen Verabreichung als auch in Form einer Injektion zu zufriedenstellenden Resultaten (Johnstone 2002), (Hutt et al. 2015). Hierbei wurde beobachtet, dass Beagles diese Dosis tolerieren, während Collies und ein weißer Schäferhund neurologische Symptome zeigten, weshalb man wie auch bei Ivermectin oder Moxidectin bei oraler Gabe vorsichtig sein sollte (Mueller 2011).

Weitere Medikamente

Die Serumspiegel von Vitamin E von normalen Hunden und Hunden mit Demodikose sind vergleichbar (Gilbert et al. 1992). In einer Studie wurde jedoch gezeigt, dass Hunde mit Demodikose bedeutend geringere Vitamin E Serumspiegel, verglichen mit normalen Hunden hatten (Figueiredo et al. 1993). Durch eine orale Gabe von 200 IU Vitamin E fünfmal täglich erreichten 90 % der Hunde ein negatives Hautgeschabsel. Vitamin E kann aufgrund seiner

immunmodulatorischen Eigenschaften hilfreich sein (Jeromin 2006).

Bei allen Therapieoptionen sollten die betroffenen Tiere monatlich nachuntersucht werden und tiefe Geschabsel von denselben Stellen bei den Nachuntersuchungen entnommen werden (Panigrahi et al. 2013). Um Rezidive zu minimieren, sollte die Therapie bis zwei Monate nach dem ersten negativen Hautgeschabsel weitergeführt werden (Mueller 2011). Ein Abbruch der Therapie sollte bei Hunden erfolgen, die keine Verbesserung oder keine Verringerung der Milbenanzahl nach zweimonatiger Behandlung zeigen. Fälle werden nicht als geheilt bezeichnet, wenn sie innerhalb von 12 Monaten nicht in Remission gehen (Wright et al. 2013).

Isoxazoline

Seit einiger Zeit finden Isoxazoline in Form von Afoxolaner, Fluralaner und Sarolaner bei der Behandlung der generalisierten Demodikose Anwendung.

Afoxolaner (NexGard[®], Merial), Fluralaner (Bravecto[®], MSD, Unterschleißheim) und Sarolaner (Simparica[®], Zoetis) wurden in Studien bei Hunden mit Demodikose alle mit Imidacloprid/Moxidectin (Advocate[®], Bayer) verglichen (Fourie et al. 2015, Beugnet et al. 2016, Six et al. 2016).

Fluralaner ist ein langwirkendes systemisches Insektizid und Akarizid. Es hemmt selektiv die γ -Aminobuttersäure und L-Glutamat-gesteuerten Chloridkanäle der Arthropoden.

Fluralaner ist in Form einer Kautablette (Bravecto[®], MSD) erhältlich. Eine einzige Gabe hat eine Wirkdauer von 12 Wochen gegen Zecken und Flöhe. Bravecto Kautabletten sind auch in fünffach höherer empfohlener Dosierung sicher. Sie können zudem in der Zucht, bei trächtigen und laktierenden Hunden eingesetzt werden.

Hunde mit generalisierter Demodikose wurden mit Fluralaner behandelt. Nach 28 Tagen reduzierte sich die Milbenzahl in den Hautgeschabseln um 99,8 % an den Tagen 56 und 84 Tagen um 100 %. Ebenso war eine Verringerung der Hautveränderungen und ein Nachwachsen der Haare 12 Wochen nach initialem Therapiebeginn ersichtlich (Fourie et al. 2015). Jedoch muss Beachtung finden, dass die Hunde in der Studie südafrikanische Townshiphunde waren und somit die Resultate nicht auf Europa übertragbar sind, des Weiteren zeigte sich auch in der Kontrollgruppe mit Advocate[®] eine Besserung von über 90% nach 28 Tagen.

Afoxolaner ist ein weiteres Isoxazolin zur Behandlung der Demodikose. Hohe Effizienz zeigt es auch bei der Behandlung gegen Zecken und Flöhe. Wie Fluralaner ist es in Form einer Kautablette (NexGard[®], Merial) erhältlich. Während Bravecto über 12 Wochen wirkt, wird NexGard[®] zur Demodikose Behandlung mit einer Dosis von 2,5 mg/kg an den Tagen 0, 14, 28 und 56 verabreicht, um möglichst schnell die Steady-State-Konzentration zu erreichen. Zur Zecken- und Flohprophylaxe wird es monatlich verabreicht. Die Anwendung alle zwei Wochen wurde auf Grund einer Studie als sicher bezeichnet. Durch eine Anwendung von Afoxolaner kann man eine Reduzierung der Milbenzahl um 99,2 % bereits am 28. Tag nach Therapiebeginn erreichen. Ebenso zeigten sich eine Verbesserung der Hautveränderungen (Beugnet et al. 2016).

Sarolaner gibt es ebenfalls als Kautablette (Simparica[®], Zoetis) auf dem Markt. Wie die beiden anderen Wirkstoffe gehört es zu der Gruppe der Isoxazoline und wird auch zur Prophylaxe monatlich gegen Zecken und Flöhe verabreicht. Zur Behandlung der Demodikose wird es an Tag 0, 30 und 60 oral in einer Dosierung von 2 mg/kg verabreicht. Auch hier war am Tag 14 eine Reduktion der Milbenzahl von 97,1 % und eine von 99,8 % am Tag 29 und eine klinische Verbesserung ersichtlich (Six et al. 2016).

Bei allen Therapieoptionen sollten die betroffenen Tiere monatlich nachuntersucht und tiefe Geschabsel von denselben Stellen bei den Nachuntersuchungen entnommen werden (Panigrahi et al. 2013). Bis zwei Monate nach dem ersten negativen Hautgeschabsel sollten die gewählte Therapie und auch die Nachkontrolle erfolgen um die Gefahr für Rezidivie zu minimieren (Mueller 2011). Ein Abbruch der Therapie sollte bei Hunden erfolgen, die keine Verbesserung oder keine Verringerung der Milbenanzahl nach zweimonatiger Behandlung zeigen.

Fälle werden nicht als geheilt bezeichnet, wenn sie innerhalb von 12 Monaten nicht in Remission gehen (Wright et al. 2013).

2.5. Prognose

Die lokalisierte Demodikose wird allgemein als eine selbstheilende Krankheit angesehen, hierbei ist keine gegen die Milben speziell gerichtete Therapie notwendig, die Prognose ist als in der Regel sehr gut einzuschätzen.

Junge Tiere die an generalisierte Demodikose erkranken, sollten aus der Zucht ausgeschlossen werden, denn die bestehende genetische Grundlage sollte nicht weitervererbt werden.

Jedoch wurde gezeigt, dass auch Hunde mit generalisierte Demodikose spontan und ohne eine Behandlung in Remission kommen können (Mueller 2011). Die Prognose kann also auch hier als gut gestellt werden, wenn die Therapie ordnungsgemäß durchgeführt wird.

Wie unter dem Punkt Therapie genannt, sollte eine Behandlung ausreichend lange durchgeführt werden, in der Praxis ist dies jedoch häufig nicht immer ausführbar. Oft zeigen Besitzer schwer betroffener Hunde die beste Compliance. Bei zu früher Beendigung einer Therapie, geben die folgenden Monate Informationen darüber, ob ein Rezidiv welches einer Behandlung bedarf auftritt oder ob eine Remission auf längere Zeit erreicht wurde (Mueller 2011).

III. MATERIAL UND METHODEN

1. Material

Die vorliegende Dissertation verwendet zur Evaluation die Daten der Medizinischen Kleintierklinik der Universität München und vergleicht sie mit Daten aus der Universität Sydney. Aus Computerdaten wurde bestimmt, wie viele adulte Hunde, mit einem Alter von über zwei Jahren, im Zeitraum von zehn Jahren, beginnend am 01.08.2006 bis zum 01.08.2016, in der Kleintierklinik vorstellig wurden. Anschließend wurden die Patienten mit adulter Demodikose und Hyperadrenokortizismus bestimmt. Die Historien der Hunde wurden genauer evaluiert und die Anzahl der Hunde welche adulte Demodikose in Verbindung mit Hyperadrenokortizismus hatten, wurde ermittelt. Zudem wurden weitere prädisponierende Faktoren für die Demodikose des ausgewachsenen Hundes bestimmt.

Im Anschluss daran, wurden die gewonnenen Resultate mit den Daten der Universität Sydney verglichen und eine Gesamtbewertung erstellt.

Das Ziel dieser Dissertation war es, zu überprüfen, ob beim Hund ein Zusammenhang zwischen Hyperadrenokortizismus und adulter Demodikose besteht, ob man eine Rasseprädisposition ebenso wie ein bestimmtes Alter und bestimmte Ursachen näher definieren kann und was für weitere Ursachen bei Hunden mit adulter Demodikose mit der Entstehung der Krankheit assoziiert sind.

1.1. Datengewinnung

Die Daten wurden retrospektiv in der Medizinischen Kleintierklinik der Universität München gewonnen, im Zeitraum vom 01.08.2006 bis zum 01.08.2016. Vetera[®] war die dafür verwendete Software.

Die Hunde, welche während dieses Zeitraums, vom 01.08.2006 bis zum 01.08.2016 in der Medizinischen Kleintierklinik vorstellig wurden, wurden erfasst, indem nach allen Hunden gesucht wurde. Patienten bei denen unvollständige Daten zum Signalement vorlagen oder welche zu einer Nachbehandlung kamen, wurden ausgeschlossen.

Zur Bestimmung der Hunde mit adulter Demodikose wurden die Suchwörter „Demodikos*“ und „Demodicos*“ sowie „Demodex“ verwendet. Einschlusskriterien, die zur weiteren

Auswertung der Karteidaten führten, waren ein Alter von über zwei Jahren bei Krankheitsbeginn sowie der mikroskopische Nachweis von *Demodex canis* – Milben entweder durch Hautgeschabsel, Trichogramme oder Hautbiopsien.

Bei eingeschlossenen Hunden wurden die Rasse, das Geschlecht, die für die Bestimmung der Ursache durchgeführten Tests, die genaue Symptomatik, die endgültige Ursache für die Demodikose (wenn eine Ursache gefunden wurde), die Art und Dauer der Therapie der Demodikose sowie der Therapieerfolg bestimmt.

Im gleichen Zeitraum wurde die Anzahl an Hunden bestimmt, bei welchen Hyperadrenokortizismus diagnostiziert wurde. Diese Patienten wurden mit Hilfe der Suchwörter „ACTH“ bestimmt.

Hunde mit passender Symptomatik Polyurie, Polydipsie, Stammfettsucht, Hepatomegalie, Alopezie, Lethargie, Muskelschwäche, Anöstrus, Obesitas, Muskelatrophie, Komedonen, Hecheln, Atrophie der Hoden, Hyperpigmentation, Calcinosis Cutis und/oder relativ dünne blutunterlaufene Haut) und entweder zwei diagnostischen Labortests und/oder bildgebenden Verfahren oder einem diagnostischen Test in Verbindung mit einer Besserung der klinischen Symptomatik nach Therapie wurde in die Studie eingeschlossen.

Bei dieser Studie wurden nur Fälle von spontanem Hyperadrenokortizismus berücksichtigt.

Hypothyreose wurde mit Hilfe der Begriffe „Forthyron“ und „T4“ gesucht.

Hunde mit passender Symptomatik wie Lethargie, Inaktivität, Gewichtszunahme, Alopezie, schlechtes Haarwachstum nach Haartrimmen, trockenes Haarkleid, starkes Schuppen, Hyperpigmentation, wiederkehrende Hautinfektionen, Kälteintoleranz, Schwäche, periphere Neuropathie, Krampfanfälle und/oder Infertilität wurden ausgewählt, wenn entweder die T4 Konzentration erniedrigt und die TSH Konzentration erhöht war oder nach einem erniedrigten T4 Wert eine Supplementierung mit Thyroxin eine Besserung der Symptomatik hervorrief. Die endgültige Thyroxindosis sowie die Dauer bis zur klinischen Remission wurden bei allen Hunden mit adulter Demodikose dokumentiert.

Bei den Neoplasien wurde nach den Wörtern „Karzinom“, „Sarkom“, „Lymphom“, „Tumor“ und „Neoplasie“ gesucht, um die Hunde mit malignen Neoplasien zu bestimmen. Hunde mit einer histologischen Diagnose einer neoplastischen Krankheit wurden eingeschlossen, bei Hunden mit Neoplasien und adulter Demodikose wurden die Behandlung sowie der Behandlungserfolg dokumentiert.

1.2. Statistische Analysen

Die Häufigkeit der Hunde mit adulter Demodikose in der gesamten Hundepopulation wurde verglichen mit der Häufigkeit der Hunde mit adulter Demodikose in der Gruppe der Hunde mit Hyperadrenokortizismus. Ein Fisher Exact oder Chi Square Test wurde verwendet und $P = 0,05$ als Signifikanzgrenze festgelegt. Gleichmaßen wurde die Häufigkeit der Hunde mit adulter Demodikose in der gesamten Hundepopulation verglichen mit der Häufigkeit der Hunde mit adulter Demodikose in der Gruppe der Hunde mit Hypothyreose, Neoplasien sowie derer mit Leishmaniose. Die Vergleiche wurden mit dem Computerprogramm Graphpad Prism 6 (Graphpad, La Jolla, USA) durchgeführt.

IV. ERGEBNISSE

1. Auswertung der australischen Daten

Tabelle 1: Anzahl der Hunde und spezifische Krankheiten im Zusammenhang mit dem Auftreten in der gesamten Klinikpopulation.

Canine Klinikpopulation ≥ 4 (2002-2011)	15728
Canine Klinikpopulation ≥ 4 (2007-2011)*	9070
Hunde mit Hyperadrenokortizismus (2002-2011)	176
Hunde mit Hypothyreose (2002-2011)	64
Hunde mit Neoplasien (2007-2011)*	501

Tabelle 2: Anzahl der Hunde mit spezifischen Krankheiten in der Population der Hunde mit bestätigter adulter generalisierter Demodikose.

Hunde mit caniner adulter Demodikose (2002-2011)	68
Hunde mit caniner adulter Demodikose (2007-2011)*	43
Hunde mit Hyperadrenokortizismus (2002-2011)	5
Hunde mit Hypothyreose (2002-2011)	3
Hunde mit Neoplasien (2007-2011)*	3
Hunde mit Neoplasien (2002-2011)	4
Anwendung immunsuppressiver Medikamente im Zusammenhang mit dem Krankheitsauftreten (2002-2011)	16
Anwendung immunsuppressiver Medikamente vor Krankheitsbeginn (2002-2011)	27
Fraglicher Einsatz immunsuppressiver Medikamente vor Krankheitsbeginn (2002-2011)	8

Adulte canine Demodikose und bestätigte Zweiterkrankung 27
(2002-2011)

Adulte canine Demodikose ohne bestätigte Zweiterkrankung 41
(2002-2011)

In der australischen Studie lag die Prävalenz von adulter generalisierter Demodikose bei der Studienpopulation bei geschätzt 0,43%, dies beträgt etwa 1 von 200 betroffenen Hunden mit einem Alter von über vier Jahren.

Das Alter betroffener Hunde lag dabei zwischen vier und 15 Jahren, bei einem Mittel von 7,9 Jahren. Zwischen vier und 16 Jahren lag das Alter bei Erstdiagnose, bei einem Mittel von 8,6 Jahren (95% CI=7.1 8.8).

Hinsichtlich des Geschlechts lag eine gleichmäßige Verteilung zwischen weiblichen und männlichen Tieren vor. Zudem gab es keine statistischen Unterschiede bezüglich des Geschlechts, eine Kastration oder Sterilisation war des Weiteren kein Risikofaktor.

Tabelle 3: Geschlechtsverteilung der betroffenen und der Klinik Population im Zeitraum von 2002-2011.

Geschlecht	Betroffene Population	Klinikpopulation
Männlich	9 (13%)	2531 (16%)
Weiblich	6 (9%)	1558 (10%)
Männlich kastriert	25 (37%)	5380 (34%)
Weiblich kastriert	28 (41%)	6253 (40%)

Ein großes Spektrum gab es bezüglich der betroffenen Rassen, die an Demodikose erkrankten. Die am häufigsten von adulter generalisierter Demodikose betroffenen Rassen waren der Malteser, Shih Tzu, Chihuahua, Staffordshire Bull Terrier, West Highland White Terrier und der Silky Terrier.

Jedoch muss beachtet werden, dass verglichen mit der allgemeinen Klinikpopulation nicht für

all diese Rassen ein signifikant höheres Risiko besteht.

Tabelle 4: Rassen mit höherem Risiko und meist von adulter generalisierter Demodikose betroffene Rassen im Zeitraum von 2002-2011 (in dieser Tabelle nicht enthalten sind Rassen bei welchen ≤ 2 Fälle auftraten und kein höheres Risiko besteht, *statistisch bedeutendes Risiko).

Rasse	Fälle	Odd Ratio	P-value
Malteser	10 (15%)	5.62	<0.01*
Shih Tzu	9 (13%)	9.60	<0.01*
Malteser Terrier Mischung	4 (6%)	2.62	0.054
Chihuahua	3 (4%)	2.87	0.063
Staffordshire Bullterrier	3 (4%)	1.36	0.6
West Highland White Terrier	3 (4%)	4.90	<0.01*
Silky Terrier/Silky Terrier Mischung	3 (4%)	3.32	0.033*
Bull Terrier	2 (3%)	5.55	<0.01*
Cairn Terrier	2 (3%)	22.6	<0.01*
Shar Pei	2 (3%)	8.76	<0.01*
Basenji	1 (1%)	26.0	<0.01*
Vizsla	1 (1%)	19.5	<0.01*
Terrier and kleine Rassen	48 (71%)	9.03	<0.01*
Mittelgroße/große und Riesen Rassen	7 (10%)	0.582	0.17
Kurzhaarige Rassen	14 (21%)	1.11	0.73

Der Shih Tzu hatte unter den sechs am meisten betroffenen Rassen das größte Risiko, an adulter generalisierter Demodikose zu erkranken (9,6-mal mehr betroffen). Ein erhöhtes Risiko bestand zudem beim Malteser Terrier (5,6), dem West Highland White Terrier (4,9), dem Silky Terrier oder einer Silky Kreuzung (3,3).

Verglichen mit der Klinikpopulation hatten der Basenji (26,0), der Cairn Terrier (22,6), der Vizsla (19,5), der Shar Pei (8,8) und der Bull Terrier (5,6) ebenfalls ein hohes Risiko.

Generell lässt sich jedoch sagen, dass Terrier und kleine Rassen ein bedeutend höheres Risiko aufweisen, an adulter generalisierter Demodikose zu erkranken (neunmal häufiger).

Bei großen oder mittelgroßen Rassen gibt es hingegen keine Prädisposition an adulter generalisierter Demodikose zu erkranken. Keine Prädisposition bestand zudem bei kurzhaarigen Hunden.

In 40% der Fälle mit adulter generalisierter Demodikose wurde eine der potentiellen Grunderkrankungen oder eine begleitende immunsuppressive medikamentelle Therapie bestätigt (siehe Abbildung 1).

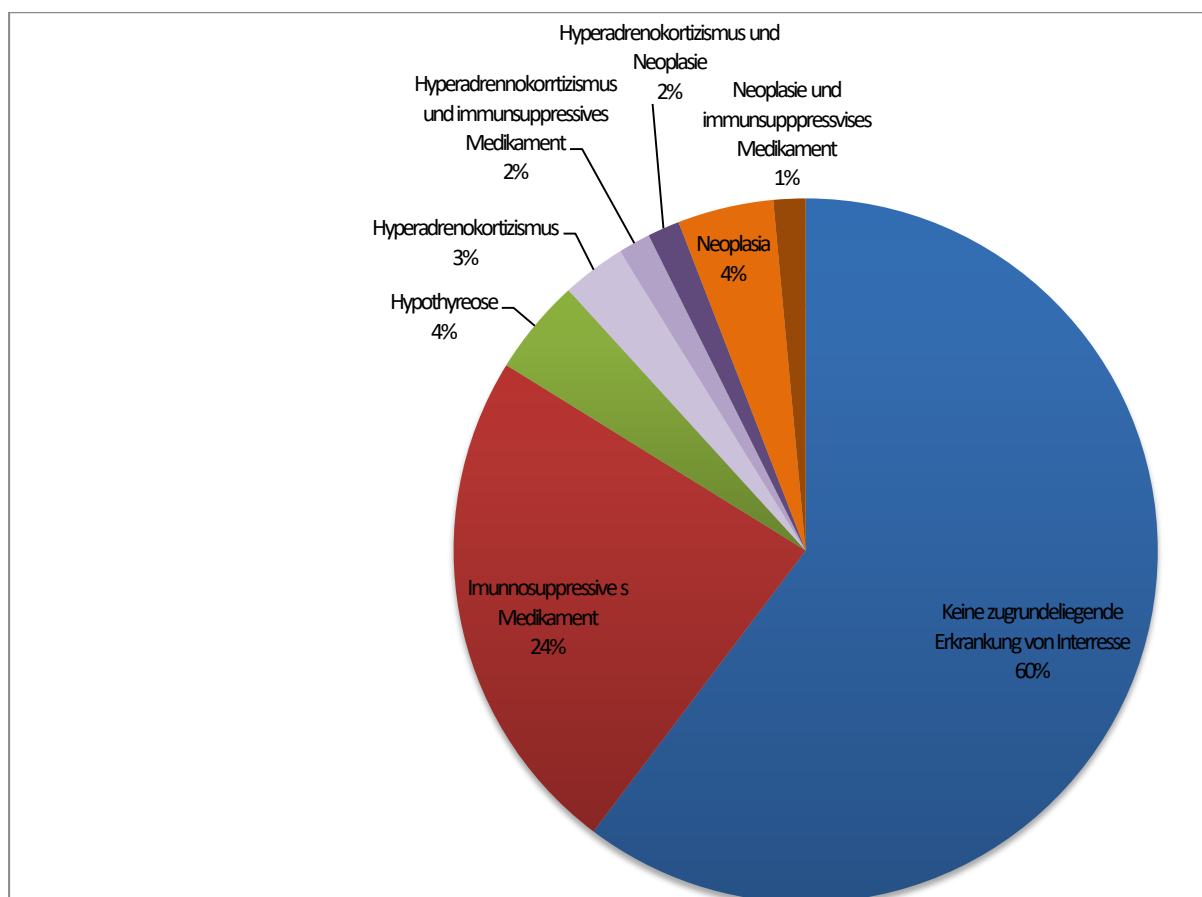


Abbildung 1: Grunderkrankungen und medikamentelle Behandlung im Zusammenhang mit adulter generalisierter Demodikose im Zeitraum 2002-2011 (fünf Fälle hatten mehrere potentielle zugrundeliegende Faktoren).

Hyperadrenokortizismus (7.4%), Hypothyreose (4.4%), Neoplasien (Lymphosarkom, Plattenepithelzellkarzinom, Analbeutel Adenokarzinom und Weichgewebssarkom in 5,9%) und Diabetes Mellitus (1,5%) wurden als gleichzeitige Krankheiten ermittelt.

In 40% aller Fälle mit adulter generalisierter Demodikose gab es eine Anwendung von immunsuppressiven Medikamenten vor dem Beginn der Erkrankung.

Somit besteht bei einigen Fällen mit adulter generalisierter Demodikose eine gleichzeitige Krankheit wie Hyperadrenokortizismus, Hypothyreose oder Diabetes Mellitus.

Beachtung muss jedoch finden, dass in 60% der Fälle keine weitere Krankheit oder kein möglicher Grund für die Demodikose gefunden wurde.

Hunde bei welchen spontaner Hyperadrenokortizismus bestätigt war hatten ein 7,19 höheres Risiko für eine adulte generalisierte Demodikose ($OR=7.19$, $P<0.05$), Hunde mit bestätigter Hypothyreose waren 11,8-mal eher betroffen ($OR=11.8$, $P<0.05$).

Hingegen hatten Neoplasien keine statistisch bedeutende Verbindung mit adulter generalisierter Demodikose.

2. Auswertung der Daten aus dem Zentrum für klinische Tiermedizin der LMU München

Ergebnisse der Datenauswertung

Tabelle 5: Anzahl der Hunde und Auftreten spezifischer Krankheiten in der gesamten Klinikpopulation an Hunden.

Hunde Population in der Klinik (August 2006 - August 2016)	25388
Hyperadrenokortizismus Fälle (August 2006 - August 2016)	152
Hypothyreose Fälle (August 2006 - August 2016)	294
Neoplasie Fälle (August 2006 - August 2016)	5642
Leishmaniose Fälle (August 2006 - August 2016)	81

Tabelle 6: Anzahl der Hunde und spezifische Krankheiten in Verbindung bei den Hunden mit bestätigter adulter caniner Demodikose.

Adult-onset Demodikose Fälle (August 2006 - August 2016)	52
Hyperadrenokortizismus Fälle (August 2006 - August 2016)	4
Hypothyreose Fälle (August 2006 - August 2016)	4
Neoplasie Fälle (August 2006 - August 2016)	8
Leishmaniose Fälle (August 2006 - August 2016)	5
Adult-onset demodicosis und bestätigte assoziierte Krankheit (August 2006 - August 2016)	
Adult-onset demodicosis ohne bestätigte assoziierte Krankheit (August 2006 - August 2016)	

2.1. Prävalenz

Die Prävalenz an adulter caniner Demodikose unter der Studienpopulation im Zeitraum August 2006 bis August 2016 liegt bei 0,19 %.

2.2. Alter

Das Alter der betroffenen Hunde bei Auftreten der Demodikose beträgt zwischen drei und 15 Jahren.

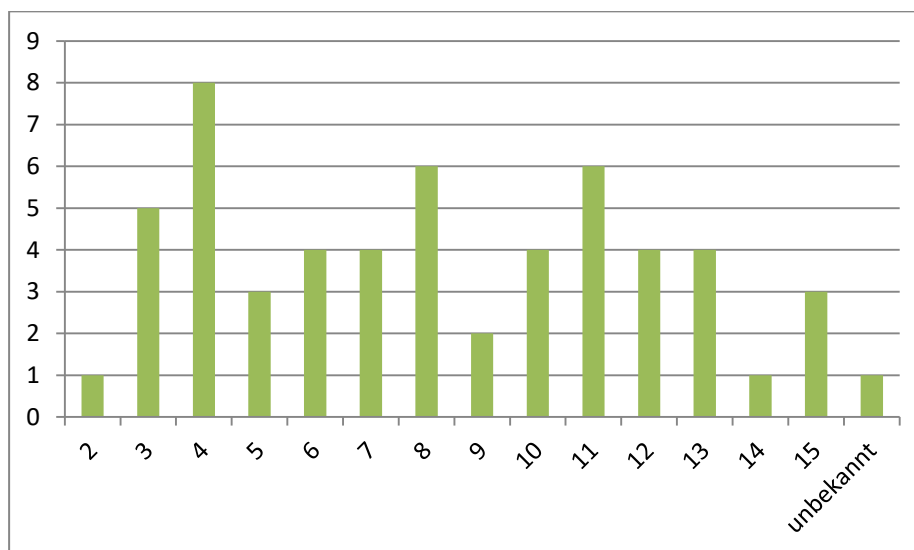


Abbildung 2: Altersverteilung betroffener Hunde.

2.3. Geschlecht

Beide Geschlechter waren ungefähr gleich häufig betroffen. Ein statistischer Unterschied zwischen beiden war nicht festzustellen. Eine Kastration war kein signifikanter Risikofaktor für die Entwicklung einer Demodikose.

Tabelle 7: Geschlechterverteilung unter den betroffenen Hunden mit adulter caniner Demodikose im Zeitraum August 2006 bis August 2016.

Geschlecht	Betroffene Population
Männlich	14 (27%)
Weiblich	10 (20%)
Männlich kastriert	13 (25%)
Weiblich kastriert	15 (28%)

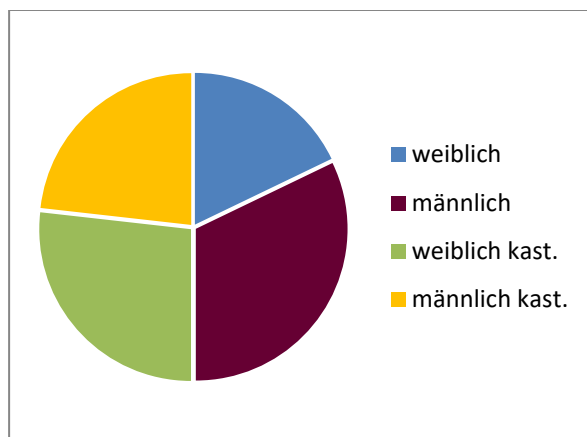


Abbildung 3: Geschlechterverteilung betroffener Hunde.

2.4. Rasse

Betrachtet man die verschiedenen Hunderassen sind zahlreiche unterschiedliche Rassen betroffen. Mehr als die Hälfte der Hunde mit AOD waren Mischlingshunde, West Highland White Terrier, Dobermänner, Deutsche Schäferhunde und Malteser Terrier.

Tabelle 8: Von adulter-caniner Demodikose betroffene Rassen im Zeitraum August 2006 bis August 2016.

Rasse	Fälle
Mischlingshund	19 (37%)
West Highland White Terrier	7 (13%)
Dobermann	4 (8%)
Deutscher Schäferhund	3 (6%)
Malteser Terrier	2 (4%)
Dackel	1 (2%)
Groenendal	1 (2%)
Gos d'Atura	1 (2%)
Yorkshire Terrier	1 (2%)
Andalusischer Berghund	1 (2%)
Briard	1 (2%)
Bobtail	1 (2%)
Deutsch Langhaar	1 (2%)
Chihuahua	1 (2%)
Bearded Collie	1 (2%)
Husky	1 (2%)
Labrador	1 (2%)
Zwergschnauzer	1 (2%)
Shar Pei	1 (2%)
Greyhound	1 (2%)
Mops	1 (2%)
Tibet Terrier	1 (2%)

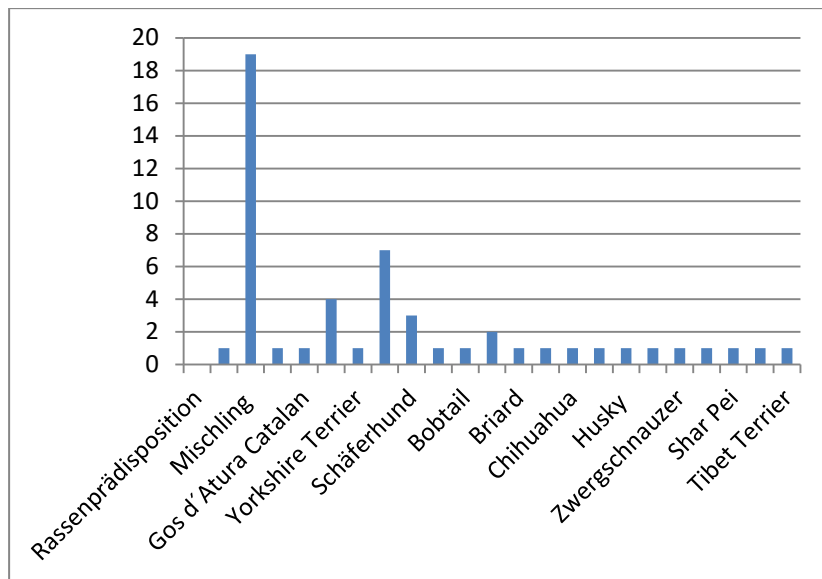


Abbildung 4: Rasseverteilung betroffener Hunde.

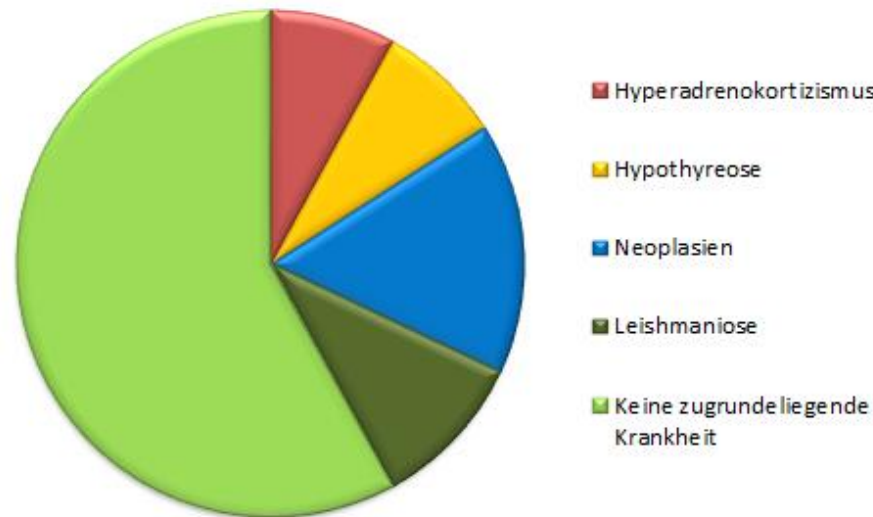
Für Terrier und kleine Hunderassen besteht ein signifikant höheres Risiko an adulter-caniner Demodikose zu erkranken. Mittelgroße und große Rassen hatten keine signifikant erhöhte oder erniedrigte Krankheitsassoziation. Ebenso gibt es keine Prädisposition für kurzhaarige Hunde.

2.5. Zugrundeliegende Ursachen

Von großer Bedeutung hinsichtlich der Fragestellung der Dissertation waren der Einfluss zugrundeliegender Faktoren, allen voran vor allem Hyperadrenokortizismus, ebenso wie Hypothyreose, Neoplasien und Leishmaniose, auf die Entwicklung adulter-caniner Demodikose. In 42% der Fälle mit adulter caniner Demodikose litten die Hunde unter einer dieser spezifischen Krankheiten.

Als gleichzeitig mit Demodikose auftretende Krankheiten wurden Hyperadrenokortizismus (8%), Hypothyreose (8%), Neoplasien (16%) und Leishmaniose (10%) bei den betroffenen Hunden der Studie diagnostiziert. Bei 58% der Fälle mit AOD wurde keine gleichzeitige Krankheit identifiziert.

Tabelle 9: Begleiterkrankungen in Verbindung mit adulter caniner Demodikose im Zeitraum August 2006 bis August 2016.



Betrachtet man die gesamte Klinikpopulation an Hunden, waren Hunde mit Hypothyreose ($p=0.0026$, $OR=7,5$) ebenso wie Hunde mit Hyperadrenokortizismus ($p=0.0002$, $OR=14.8$) und Leishmaniose ($p<0.0001$, $OR=14.8$) prädisponiert für eine Entwicklung einer AOD.

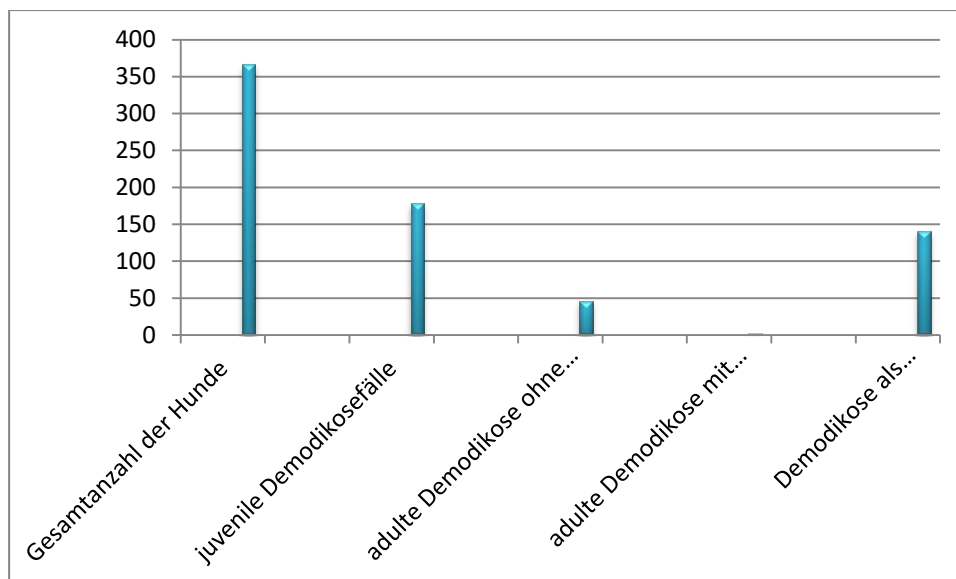


Abbildung 5: Auswertung der Daten aus der medizinischen Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians Universität München, Gesamtauswertung der Hunde mit Demodikose im Zeitraum August 2006 - August 2016

3. Vergleich der Daten

Bei einem Vergleich der erhobenen Ergebnisse dieser Studie mit denen aus Sydney lassen sich einige Gemeinsamkeiten feststellen.

Tabelle 10: Anzahl der Hunde mit adulter caniner Demodikose, Hyperadrenokortizismus, Hypothyreose, Leishmaniose und Neoplasien sowie die Wahrscheinlichkeiten und die Odds Ratios der Hunde mit adulter caniner Demodikose welche mit einer dieser Krankheiten betroffen sind.

	Hyper- adreno- kortizismus	Odds ratio & P- Wert	Hypo- thyreose	Odds ratio & P- Wert	Leish- maniose	Odds ratio & P- Wert	Neo- plasie	Odds ratio & P- Wert
München								
Demodikose	4	OR 14.2 (5-40)	4	OR 7.2 (3-20)	5	OR 35.4 (14-81)	8	OR 0.6 (0.3- 1.4)
Keine Demodikose	148	P<0.0001	290	P=0.003	76	P<0.0001	5634	P=0.3
Sydney								
Demodikose	5	OR 11.4 (5-29)	3	OR 18.7 (6-61)	N/A		7	OR 1.9 (0.9-4)
Keine Demodikose	176	P<0.0001	64	P=0.0007			494	P=0.14

Tabelle 11: Geschlecht betroffener Hunde mit adulter caniner Demodikose.

	Männlich intakt	Männlich kastriert	Weiblich intakt	Weiblich kastriert
München	14	13	10	15
Sydney	9	25	6	28

In München waren im untersuchten Zeitraum 25388 Hunde in der Medizinischen Kleintierklinik vorstellig, in Sydney waren es 24798. Von adulter caniner Demodikose waren in München 52, in Sydney 68 Hunde betroffen. Die Tabelle 10 zeigt die respektive Anzahl der Hunde mit adulter caniner Demodikose, Hyperadrenokortizismus, Hypothyreose, Leishmaniose und mit Neoplasien, sowie die Odds Ratios und deren 95%-iges Konfidenzintervall für betroffene Hunde, mit einer dieser Krankheiten betroffen zu sein, verglichen zur Gesamtpopulation. Die Prävalenz für adulte canine Demodikose lag in München bei 0,19% und in Sydney bei 0,43%, diese Differenz ist jedoch statistisch nicht signifikant (Chi-Square mit Yates Korrektur, $P=0,13$).

Das Durchschnittsalter betroffener Tiere bei Krankheitsbeginn war in München 8,1 Jahre (95% Konfidenzintervall 7,1-9,1), das Alter bei Diagnose lag bei 8 Jahren (95% Konfidenzintervall 6,9-8,9). In Sydney betragen die korrespondierenden Zahlen 7,9 Jahre (95% Konfidenzintervall 7,1 – 8,8) und 8,6 Jahre (95% Konfidenzintervall 7,9-9,3).

Hinsichtlich des Geschlechts lässt sich weder in München noch in Sydney eine Prädisposition erkennen, mit nahezu gleicher Verteilung von männlichen und weiblichen Tieren (siehe Tabelle 11). Ebenso hatte eine Kastration keinen Einfluss auf die Entwicklung einer AOD.

Dobermänner, Deutsche Schäferhunde und vor allem West Highland White Terrier sind diejenigen Rassen, welche in München mehr als zweimal repräsentiert waren. In Sydney waren diese Malteser Terrier, Shih Tzus, Chihuahuas, Staffordshire Bull Terrier, West Highland White Terrier und Silky Terrier.

Bei 42% der Patienten in München und bei 40% der Hunde in Sydney mit adulter caniner Demodikose wurden Begleiterkrankungen bestätigt. Eine statistische Assoziation zwischen adulter caniner Demodikose gab es nur bei Hyperadrenokortizismus, Hypothyreose und in München zudem bei Leishmaniose. In beiden Kliniken waren Neoplasien bei Hunden mit Demodikose nicht häufiger als in der Gesamtpopulation (siehe Tabelle 10).

V. DISKUSSION

Das Ziel dieser Dissertation war es, retrospektiv zu betrachten ob ein Zusammenhang zwischen der adulten caninen Demodikose und dem Hyperadrenokortizismus besteht, verglichen wurden dabei zwei Kliniken eine in München, eine weitere in Sydney. Zudem wurde genauer untersucht ob andere spezifische Krankheiten wie Hypothyreose, Leishmaniose oder Neoplasien einen Einfluss auf die Entwicklung einer adulten caninen Demodikose haben (Garfield and Reedy 1992, Mozos et al. 1999, Wright et al. 2013). In beiden Kliniken war das Risiko für einen Hund mit Hyperadrenokortizismus oder Hypothyreose signifikant höher adulte canine Demodikose zu entwickeln. Hingegen für Neoplasien existiert ein derartiger Zusammenhang nicht. Die erhobenen Erkenntnisse dieser beiden Kliniken, welche sich zudem noch auf zwei verschiedenen Kontinenten befinden sind sehr ähnlich, was die Evidenzkraft verstärkt. In München bestand außerdem ein erhöhtes Risiko von Hunden mit Leishmaniose, an adulter caniner Demodikose zu erkranken.

Die Prävalenz adulter caniner Demodikose bei Hunden älter als zwei Jahre welche in der Medizinischen Kleintierklinik der Ludwig-Maximilian-Universität München im Zeitraum August 2006 bis August 2016 vorstellig waren, war gering, in Sydney zwar höher als in München, jedoch war dieser Unterschied nicht signifikant. In der Vergangenheit wurde spekuliert, dass klimatische Bedingungen wie höhere Temperaturen und die Feuchtigkeit die Entwicklung adulter caniner Demodikose beeinflussen können (Ferrer et al. 2014; Fourie et al. 2015).

Die Studienpopulation der Hunde bestand aus der Klinikpopulation eines Universitätsklinikums, wodurch die erhobenen Ergebnisse nicht unbedingt die Prävalenz einer Privatpraxis widerspiegeln können, da ein Großteil der Patienten der Medizinischen Kleintierklinik Überweisungspatienten ist wie beispielsweise Dobermänner. Diese sind stark vertreten, da viele aufgrund einer kardiologischen Untersuchung in die Medizinische Kleintierklinik überwiesen werden.

Bei einem Blick auf vorhergehende Studien sind Ähnlichkeiten zu einer Reihe von Faktoren gegeben. Hinsichtlich der Entwicklung einer adulten caninen Demodikose (AOD) gibt es keine Geschlechtsprädisposition (siehe Tabelle 11). Vor allem mittelalte Hunde (zwischen vier bis acht Jahren) waren betroffen. In der Studienpopulation waren einige Rassen wie Mischlingshunde, Dobermänner und vor allem West Highland White Terrier verstärkt betroffen und hatten ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer AOD.

Andere Studien berichten von Rasseprädispositionen die Beagle, Bobtail, Boston Terrier, Boxer, Chihuahua, Chow Chow, Dogge, Dalmatiner, Dobermann, Englische Bulldogge, Jack Russel Terrier, Pointer und Shar Pei einschließen (Kuznetsova et al. 2012, Meyer und Müller 2008).

Von einer Prädisposition im Zusammenhang Hyperadrenokortizismus mit AOD und kleiner oder Terrier Rassen wird berichtet, jedoch waren in dieser Studie nur zwei der 52 Fälle mit AOD, Hunde die in diese Rassegruppe passen und zudem Hyperadrenokortizismus aufwiesen, dies minimiert die Rassen-Risiko Bias (Scott et al. 2001).

Prädisponiert für Hypothyreose sind mittelgroße und große Hunderassen, diese zeigen jedoch kein höheres Risiko für die Entwicklung einer AOD.

Der Malteser und der West Highland White Terrier sind zwei Rassen mit erhöhten Risiko für allergische Haut Erkrankungen welche häufig mit Glukokortikoiden therapiert werden (Scott et al. 2001), dies könnte deren erhöhtes Risiko für eine adulte canine Demodikose erklären.

Zugrundeliegende Stressfaktoren oder Krankheiten die eine potentielle Entwicklung einer adulten caninen Demodikose beeinflussen können, ebenso wie der Einfluss einer Leishmaniose auf AOD, wurden bislang in keiner Studie genauer untersucht.

Bei bis zu 75% der betroffenen Hunde vermutet Müller (2005) dass zugrunde liegende Krankheiten eine Bedeutung beim Ausbruch der Demodikose haben. In dieser retrospektiven Studie war hingegen bei 42% der Fälle mit adulter caninen Demodikose eine zugrundeliegende Krankheit beteiligt. Die tatsächliche Zahl kann durchaus höher sein, weil nicht alle Besitzer eine vollständige diagnostische Aufarbeitung durchführen lassen, was die Realitäten einer Kleintierpraxis widerspiegelt.

Sowohl Hyperadrenokortizismus als auch Hypothyreose werden in vielen Veröffentlichungen als Risikofaktoren für eine adulte canine Demodikose genannt (Garfield et al. 1992, Mueller 2004, Mueller 2005, Scott et al. 2001; Duclos et al. 1994). Dies ist die erste Studie welche betroffene Hunde mit einer Kontrollpopulation vergleicht. Diese beiden begünstigenden Faktoren konnten in dieser vorliegenden Studie zum ersten Mal bestätigt werden, mit gleich großem Risiko für Hypothyreose wie auch Hyperadrenokortizismus. Bei beiden Erkrankungen kommt es durch erhöhte endogene Kortison- und verringerte Thyroxinkonzentrationen zu einer verringerten Antwort des Immunsystems, wodurch als Konsequenz *Demodex* Milben, welche normale Bewohner der Haut sind, proliferieren und AOD verursachen können (Parry 2012).

Für die Entstehung adulter caniner Demodikose wurden auch Neoplasien als prädisponierender Faktor vermutet (Garfield and Reedy 1992, Duclos et al. 1994, Mueller 2004, Mueller et al. 2009), hierbei gibt es in unserer Studie jedoch kein statistisch höheres Risiko, verglichen mit der Kontrollpopulation, was zeigt, dass keine signifikante Korrelation zwischen AOD und neoplastischen Erkrankungen besteht.

In München war Leishmaniose ebenso prädisponierend für adulte canine Demodikose. Bei Hunden mit AOD wird von Leishmaniose berichtet (Mozos et al. 1999, Mueller 2004). In unserer Studie konnten wir zeigen, dass Hunde mit Leishmaniose tatsächlich ein höheres Risiko an adulter caniner Demodikose zu erkranken, besitzen.

Die Studie weist einige Einschränkungen auf. Es handelt sich um eine retrospektive Studie, bei der Datensammlung gab es immer wieder unvollständige oder nicht völlig eindeutige Datensätze, ein inherentes Problem retrospektiver Studien. Es wurden nur Patienten mit eindeutiger Diagnose eingeschlossen. Durch die große Menge an Patientenakten für potentiell in Frage kommende Fälle, welche manuell durchgeführt wurde, können Fehler bei der Datengewinnung auftreten. Es handelt sich bei der Studienpopulation um Hunde nur aus einer Klinik, damit sind die Ergebnisse nicht unbedingt repräsentativ für andere Kliniken, zudem wurden die Daten in spezifischen geographischen Regionen erhoben. Jedoch wurden bei beiden Kliniken, auf zwei verschiedenen Kontinenten, mit unterschiedlichen klimatischen Bedingungen und Hundepopulationen identische Ergebnisse erhoben, was die Gültigkeit der Resultate unterstützt.

Abschließend lässt sich sagen, dass in dieser Studie welche Hunde mit AOD und Begleiterkrankungen evaluierte, bestätigt werden konnte, dass bisherige Erkenntnisse von Hyperadrenokortizismus, Hypothyreose und Leishmaniose als prädisponierende Faktoren für AOD bestätigt werden konnten. Hingegen konnte nicht bestätigt werden dass solch ein Zusammenhang zwischen AOD und neoplastischen Erkrankungen besteht, die ebenfalls in der Literatur häufig als prädisponierender Faktor genannt wurden. Somit sollte bei Hunden mit adulter caniner Demodikose eine diagnostische Aufarbeitung erfolgen, welche Hyperadrenokortizismus, Hypothyreose und in entsprechenden Regionen Leishmaniose beinhaltet.

Vergleicht man die erhobenen Ergebnisse aus dieser Studie mit denen der australischen ist auffallend, dass die Prävalenz von adulter caniner Demodikose in beiden Studien relativ niedrig war. Dies unterstützt die Einstufung der AOD als nicht sehr häufig vorkommende Erkrankung, obwohl die Ergebnisse aufgrund der Fallpräsentation in Universitätskliniken

eventuell nicht die tatsächliche Prävalenz in einer Privatpraxis widerspiegeln.

Auch eine Geschlechterprädisposition war in beiden Studien nicht auffällig.

Zahlreiche Rassen wie Beagle, Bobtail, Boston Terrier, Boxer, Chihuahua, Chow Chow, Dogge, Dalmatiner, Dobermann, Englische Bulldogge, Jack Russel Terrier, Mops, Pointer, Shar Pei und West Highland White Terrier waren prädisponiert.

Wie in zahlreicher Literatur schon beschrieben wurde (Garfield et al. 1992, Mueller 2004, Mueller 2005, Scott et al. 2001, Duclos et al. 1994) sind Hyperadrenokortizismus und Hypothyreose Risikofaktoren für eine AOD, diese Vermutung konnte in beiden Studien bestätigt werden.

Ebenso beeinflusst eine immunsuppressive Therapie das Auftreten von AOD (Lemarie et al. 1996). Das Neoplasien einen prädisponierenden Faktor darstellen, wurde in zahlreichen Veröffentlichungen vermutet (Mueller 2004). Jedoch zeigt Lemarie et al. (1996) dass neoplastische Krankheiten selten bei Hunden mit AOD sind.

Abschließend lässt sich über die Studie sagen, dass ein gewisser Zusammenhang zwischen der adulten caninen Demodikose und prädisponierenden Faktoren wie Hyperadrenokortizismus, Hypothyreose, Leishmaniose oder Neoplasien besteht. Somit hatten Hunde welche unter Hyperadrenokortizismus leiden, ein statistisch signifikant höheres Risiko an AOD zu erkranken als ein gesunder Hund. Dennoch gibt es einen großen Teil der betroffenen Hunde bei welchen keine zugrundeliegende Ursache ausfindig gemacht werden kann.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Demodikose ist eine häufige Hautkrankheit in der Kleintierpraxis welche durch eine Proliferation von *Demodex*-Milben verursacht wird. Die Milben sind Teil der normalen Hautflora vieler Säugetiere einschließlich der Hunde. Bei Hunden wurden zwei Arten erkannt, die häufigste Milbe ist *Demodex (D.) canis*, *D. injai* hat einen viel längeren Körper. Die kürzere Form von *D. cornei* ist eine morphologische Variante von *D. canis*. Bei klinischer Demodikose proliferieren die Milben in den Haarfollikeln und den Talgdrüsen.

Es gibt zwei Formen der Demodikose bei Hunden. Die juvenile Demodikose (JOD) tritt bei jungen Hunden die jünger als zwei Jahre sind auf und beruht vermutlich auf einem immungeschwächten Zustand, der möglicherweise auf einen Reifungsdefekt oder eine milbenspezifische Immuninsuffizienz zurückzuführen ist. Bei bestimmten Rassen wie dem West Highland White Terrier oder dem Malteser Terrier besteht eine erhöhte Demodikose-Prävalenz, die auf eine erbliche Grundlage für die juvenile Demodikose hinweist. Folglich sollte mit an Demodikose erkrankten Hunden nicht gezüchtet werden. Die adulte Form der Demodikose (AOD) ist nicht selten mit immunsuppressiven Zuständen assoziiert.

Hyperadrenokortizismus, Hypothyreose, Neoplasien und die Verwendung immunsuppressiver Medikamente werden seit vielen Jahren als Ursache für AOD vorgeschlagen und eine diagnostische Aufarbeitung zur Diagnose dieser Krankheiten wurde in der Vergangenheit immer wieder empfohlen. Leishmaniose wurde ebenfalls als prädisponierender Faktor für AOD genannt. Bisher gibt es allerdings keine Vergleiche mit großen Klinikpopulationen, um die Assoziation anderer Krankheiten mit Demodikose im Erwachsenenalter statistisch zu bestätigen. Eine erfolgreiche Therapie der ursächlichen Krankheit kann zur Remission der AOD beitragen und die Prognose verbessern.

Unser Ziel war es, eine große Anzahl von Hunden mit adulter Demodikose in zwei Kleintierkliniken in Deutschland und Australien retrospektiv hinsichtlich ihrer Grunderkrankungen speziell Hypothyreose, Hyperadrenokortizismus und neoplastischen Erkrankungen, in Deutschland zudem noch Leishmaniose zu evaluieren und diese mit ihren jeweiligen Kontrollpopulationen zu vergleichen.

Die Fälle wurden von 2006 bis 2016 an der LMU München / München / Deutschland und von 2002 bis 2011 an der Universität Sydney Veterinary Teaching Hospitals/Sydney/Australien gesehen.

Ein Chi-Quadrat-Test wurde verwendet, um die Hunde mit neoplastischen Erkrankungen, Hyperadrenokortizismus, Hypothyreose und Leishmaniose in der Gruppe mit adulter Demodikose und der gesamten Klinikpopulation während desselben Zeitraums zu vergleichen. Ein $P < 0,5$ wurde als signifikant angesehen. Die Daten wurden mit Excel (Microsoft Office, Stadt, USA) und GraphPad Prism 6.0 (Graphpad, San Diego, USA) analysiert.

In München waren zwischen 2006 und 2016 25388 Hunde in der Medizinischen Kleintierklinik, in Sydney waren es 24798 Hunde. Insgesamt waren 52 Hunde in München und 68 Hunde in Sydney von adulter Demodikose betroffen. Die Prävalenz der adulten Demodikose bei Hunden beträgt in München 0.19%, in Sydney 0.43%. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. In München war der West Highland White Terrier (Chi square, $P < 0.0001$) und in Sydney der Malteser und Shi Tzu für AOD prädisponiert ($P < 0.01$).

In dieser Studie konnte bei über der Hälfte der Hunde mit adulter Demodikose keine andere Krankheit identifiziert werden. Jedoch wurden nicht alle Patienten einer gründlichen diagnostischen Abklärung unterzogen (was die Realität einer Privatpraxis widerspiegelt) weshalb diese Zahl möglicherweise zu niedrig ist.

In beiden Kliniken gab es eine höhere Wahrscheinlichkeit, dass ein Hund an adulter Demodikose erkrankte, wenn er Hyperadrenokortizismus und Hypothyreose hatte. Beide Erkrankungen senken die Immunantwort der Betroffenen durch Erhöhung des endogenen Cortisols und Senkung der Thyroxinkonzentration. Im Gegensatz dazu konnte dies für Neoplasien und adulte Demodikose nicht nachgewiesen werden. Die Ergebnisse dieser beiden Kliniken auf zwei Kontinenten sind fast identisch. Zudem wurde in Deutschland bei Hunden mit Leishmaniose ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer adulten Demodikose festgestellt.

VII. SUMMARY

Demodicosis is a common skin disease in small animal practice. It is caused by an overpopulation of *Demodex* mites, the mites are part of the normal skin cutaneous biota in most mammals including dogs. In dogs there have been two species recognized, the most common mite is *Demodex (D.) canis*, *D. injai* has a much longer body. The shorter form *D. cornei* is more likely a morphological variant of *D. canis*. In clinical demodicosis, the mites proliferate in the hair follicles and sebaceous glands.

There are two forms of canine demodicosis, juvenile and adult-onset. Juvenile-onset demodicosis (JOD) occurs in young dogs less than two years of age and is assumed to be the result of an immunocompromised state possibly due to a maturation defect or mite-specific immune incompetence. In certain breeds such as the West Highland White Terrier or Maltese terrier there is an increased prevalence of demodicosis indicating a hereditary basis for juvenile-onset demodicosis. Consequently, dogs with demodicosis should not be bred. Adult-onset demodicosis not infrequently is associated with immunosuppressive conditions.

Hyperadrenocorticism, hypothyroidism, neoplasias and the use of immunosuppressive drugs have been assumed to be causes of adult-onset demodicosis for many years and a full diagnostic work-up to identify underlying those causes was recommended in the past. Leishmaniasis has also been proposed as a predisposing cause for adult-onset demodicosis. A successful treatment of an underlying disease may contribute to the remission of demodicosis and improve the prognosis of AOD.

Our aim was to retrospectively evaluate a large number of dogs with adult-onset demodicosis in two small animal clinics in Germany and Australia with regard to their underlying diseases and compare them to their respective control populations. The cases were evaluated retrospectively in two large small animal clinics in Australia and Germany from 2006 to 2016 at the LMU Munich/Munich/German and from 2002 to 2011 at the University of Sydney Veterinary Teaching Hospitals/Sydney/Australia.

A chi-square test was used to compare the dogs with neoplastic diseases, hyperadrenocorticism, hypothyroidism and leishmaniasis in the group with adult onset demodicosis and the total hospital population during the same period. A $P < 0.5$ was considered significant. Data was analyzed using Excel (Microsoft Office, Town, USA) and GraphPad Prism 6.0 (Graphpad, San Diego, USA).

In Munich, 25388 dogs were seen in the Small Animal Medicine Clinic between 2006 and 2016, in Sydney the corresponding number of dogs in the time span evaluated was 24798. Overall, 52 dogs in Munich and 68 dogs in Sydney were affected with adult-onset demodicosis. The prevalence of canine adult-onset demodicosis in Munich was 0.19%, in Sydney 0.43%, this difference was not statistically significant.

Predisposed for canine adult-onset demodicosis is the West Highland White terrier in Munich (Chi square, $P < 0.0001$), in Sydney the Maltese terrier and the Shih Tzu were predisposed for AOD ($P < 0.01$).

In many dogs with adult-onset demodicosis an underlying disease cannot be found. Concurrent diseases for the adult-onset demodicosis were confirmed in 42% of the dogs in Munich and 40% in Sydney. However, not all patients underwent a thorough diagnostic work-up (reflecting the realities of small animal practice) and thus this number may be too low.

Hyperadrenocorticism and hypothyroidism are reported as risk factors for AOD by a number of publications. This is the first study, where this was confirmed by comparing affected dogs to a control population.

In both clinics, there was a significantly higher chance for a dog to develop adult-onset demodicosis, when it had hyperadrenocorticism and hypothyroidism. In contrast, no such association existed for neoplasia and adult-onset demodicosis. The results of those two clinics on two continents are very similar which increases the strength of the evidence presented. In Germany, an increased risk to develop adult-onset demodicosis was also detected in dogs with leishmaniasis.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Bensignor, E. and D. Carlotti (1998). "Moxidectine in the treatment of generalized demodicosis in dogs: a pilot study: 8 cases."

Bergvall K, Ahman S, Varjonen K, Sayyab S. Genetic and clinical evaluation of canine juvenile demodicosis. Vet Dermatol 2016, 27 (Suppl. 1): 114.

Berruti, A., et al. (1998). "Mitotane associated with etoposide, doxorubicin, and cisplatin in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma." Cancer **83**(10): 2194-2200.

Beugnet, F., et al. (2016). "Efficacy of oral afoxolaner for the treatment of canine generalised demodicosis." Parasite **23**: 14.

Duclos, D. D., et al. (1994). "Prognosis for treatment of adult-onset demodicosis in dogs: 34 cases (1979-1990)." J Am Vet Med Assoc **204**(4): 616-619.

Ferrer, L., et al. (2014). "Immunology and pathogenesis of canine demodicosis." Veterinary Dermatology **25**(5): 427-e465.

Figueiredo C, Viana JA, Curi PR. Clinical evaluation of the effect of vitamin E in the treatment of generalized canine demodicosis. In: Ihrke PJ, Mason IS, White SD, editors. Advances in Veterinary Dermatology. Oxford: Pergamon Press; 1993. p. 247-261.

Fourie, J. J., et al. (2015). "Efficacy of orally administered fluralaner (Bravecto(TM)) or topically applied imidacloprid/moxidectin (Advocate®) against generalized demodicosis in dogs." Parasites & Vectors **8**: 187.

Garfield, R. A. and L. M. Reedy (1992). "The use of Oral Milbemycin Oxime (Interceptor®) in the Treatment of Chronic Generalized Canine Demodicosis*." Veterinary Dermatology **3**(6): 231-235.

Gilbert, P., et al. (1992). "Serum vitamin E levels in dogs with pyoderma and generalized demodicosis." The Journal of the American Animal Hospital Association (USA).

Greve, J. H. and S. M. Gaafar (1966). "Natural transmission of *Demodex canis* in dogs." J Am Vet Med Assoc **148**(9): 1043-1045.

Gupta, M., et al. (2013). "Therapeutic Management of Demodicosis in a Dog." Intas Polivet **14**(2): 282-283.

Holm, B. R. (2003). "Efficacy of milbemycin oxime in the treatment of canine generalized demodicosis: a retrospective study of 99 dogs (1995–2000)." Veterinary Dermatology **14**(4): 189-195.

- Hutt, J. H. C., et al. (2015). "Treatment of canine generalized demodicosis using weekly injections of doramectin: 232 cases in the USA (2002-2012)." Veterinary Dermatology **26**(5): 345-e373.
- Jeromin, A. (2006). "Canine demodicosis: Serious disease requires aggressive therapy." DVM: The Newsmagazine of Veterinary Medicine **37**(11): 10S-15S.
- Johnstone, I. (2002). "Doramectin as a treatment for canine and feline demodicosis." Australian Veterinary Practitioner **32**(3): 98-103.
- Kumar, G. K. C., et al. (2013). "Clinical Management of Generalised Demodicosis in a Dog." Intas Polivet **14**(2): 286-287.
- Kuznetsova, E., et al. (2012). "Influence of systemic antibiotics on the treatment of dogs with generalized demodicosis." Veterinary Parasitology **188**(1-2): 148-155.
- Lemarie, S., et al. (1996). "A retrospective study of juvenile-and adult-onset generalized demodicosis in dogs (1986-91)." Veterinary Dermatology **7**(1): 3-10.
- Luton, J.-P., et al. (1990). "Clinical Features of Adrenocortical Carcinoma, Prognostic Factors, and the Effect of Mitotane Therapy." New England Journal of Medicine **322**(17): 1195-1201.
- Mayer-Stankeová, S., et al. (2004). "Effektivität der Strahlentherapie in der Behandlung von hypophysären Tumoren bei 13 Hunden." Tierärztliche Praxis Kleintiere **32**(4): 232-237.
- McDonnell, L. (2016). "Canine hyperadrenocorticism (part I)." Veterinary Ireland Journal **6**(4): 186-187.
- McDonnell, L. (2016). "Canine hyperadrenocorticism (part II)." Veterinary Ireland Journal **6**(5): 247-248.
- Meyer, D. and R. S. Mueller (2008). "Die Demodikose des Hundes." Tierärztliche Praxis Kleintiere **36**(2): 91-98.
- Mozos, E., et al. (1999). "Leishmaniosis and Generalized Demodicosis in Three Dogs: a Clinicopathological and Immunohistochemical Study." Journal of Comparative Pathology **120**(3): 257-268.
- Mueller, R. and S. Bettenay (1999). "A proposed new therapeutic protocol for the treatment of canine mange with ivermectin." Journal of the American Animal Hospital Association **35**(1): 77-80.
- Mueller, R. S. (2004). "Treatment protocols for demodicosis: an evidence-based review."

Veterinary Dermatology **15**(2): 75-89.

Mueller, R. S. (2011). "Evidenzbasierte Therapie der Demodikose des Hundes." Tierärztliche Praxis Kleintiere **39**(6): 419-424.

Mueller, R. S., et al. (2009). "Treatment of canine generalized demodicosis with a 'spot-on' formulation containing 10% moxidectin and 2.5% imidacloprid (Advocate®, Bayer Healthcare)." Veterinary Dermatology **20**(5/6): 441-446.

Panciera, D. L. (2001). "Conditions Associated with Canine Hypothyroidism." Veterinary Clinics: Small Animal Practice **31**(5): 935-950.

Panigrahi, P. N., et al. (2013). "Therapeutic Management of Generalised Demodicosis and Dermatophytosis in a Dog." Intas Polivet **14**(2): 347-349.

Parmar, S. M., et al. (2013). "Therapeutic Management of Canine Demodicosis." Intas Polivet **14**(2): 278-279.

Parry, N. M. A. (2012). "Diagnosis of hyperadrenocorticism in dogs." Companion Animal **17**(2): 14-18.

Paterson, T. E., et al. (2014). "Canine generalized demodicosis treated with varying doses of a 2.5% moxidectin + 10% imidacloprid spot-on and oral ivermectin: Parasitocidal effects and long-term treatment outcomes." Veterinary Parasitology **205**(3-4): 687-696.

Paterson, T. E., et al. (2009). "Treatment of canine-generalized demodicosis: a blind, randomized clinical trial comparing the efficacy of Advocate® (Bayer Animal Health) with ivermectin." Veterinary Dermatology **20**(5/6): 447-455.

Pereira, A. V., et al. (2012). "Comparison of acetate tape impression with squeezing versus skin scraping for the diagnosis of canine demodicosis." Australian Veterinary Journal **90**(11): 448-450.

Peterson, M. E. (2007). "Diagnosis of Hyperadrenocorticism in Dogs." Clinical Techniques in Small Animal Practice **22**(1): 2-11.

Sara, G. (2015). Selecting The Best Treatment Option For A Dog With Cushing'S Syndrome. Acta Veterinaria. **65**: 1.

Scott, D. W. (1979). "Canine demodicosis." Vet Clin North Am Small Anim Pract **9**(1): 79-92.

Scott, D. W., et al. (2001). Muller & Kirk's Small Animal Dermatology (Sixth Edition). D. W. Scott, W. H. Miller and C. E. Griffin. Philadelphia, W.B. Saunders

Six, R. H., et al. (2016). "Efficacy of sarolaner, a novel oral isoxazoline, against two common mite infestations in dogs: *Demodex* spp. and *Otodectes cynotis*." Veterinary Parasitology **222**: 62-66.

Sushma C., K. S., Nauriyal DC, Chhabra S. (2001). "Efficacy of ivermectin and moxidectin in treatment of ectoparasitic infestation in dogs." Indian Journal of Veterinary Medicine **21**(2): 91-92.

Tranquilli, W. J., et al. (1991). "Assessment of toxicosis induced by high-dose administration of milbemycin oxime in collies." Am J Vet Res **52**(7): 1170-1172.

Wright, I., et al. (2013). "Clinical forum: canine localised adult-onset demodicosis." Companion Animal **18**(6): 252-255.

IX. DANKSAGUNG

Besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. Ralf Müller, für die Überlassung des Themas, die Betreuung, die Korrekturen und die Unterstützung. Vielen Dank für die ständige Motivation und Hilfsbereitschaft! Die Arbeit hat sehr viel Spaß gemacht!

Ich danke auch Dr. Karin Weber, welche stets ein offenes Ohr für alle Fragen bei der Datenrecherche hatte.

Außerdem danke ich auch Frau Professor Dr. Katrin Hartmann, welche mir ermöglichte, diese Dissertation in der Medizinischen Kleintierklinik zu erstellen.

Von ganzem Herzen möchte ich mich auch bei meinen Eltern, meinen Schwestern und Großeltern bedanken, die mich während des Studiums und der Anfertigung der Dissertation immer unterstützt haben.